



**UNIVERSIDADE
DE LISBOA**

Faculdade de Farmácia de Lisboa
Curso de Mestrado em Farmácia Hospitalar

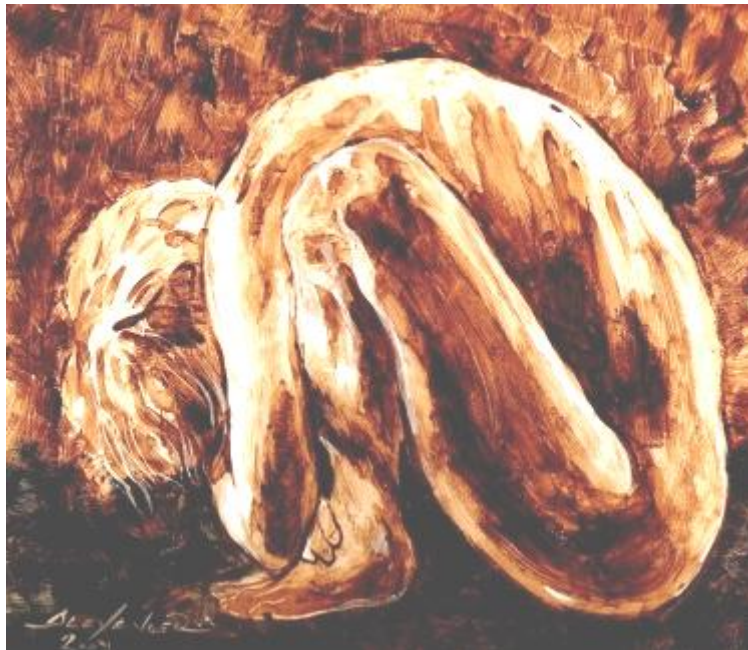
Tese de Mestrado

A Terapêutica da Dor Neuropática em Portugal:

Proposta de uma Linha Orientadora de Uniformização

Daniela Sofia Rodrigues Amorim

Lisboa, 2012



*“A dor tem um elemento de vazio, não se consegue lembrar quando
começou - ou se houve um dia em que não era”.*

Emily Dickinson

Tese de Mestrado

***A Terapêutica da Dor Neuropática em Portugal:
Proposta de uma Linha Orientadora de Uniformização***

Dissertação no âmbito do Curso de Mestrado em Farmácia Hospitalar, sob Orientação do Professor Doutor Bruno Sepodes e Co-Orientação do Professor Doutor Manuel Caneira.

Agradecimentos

A elaboração de uma dissertação, apesar de se tratar de um trabalho solitário, usufrui da contribuição de vários intervenientes, essenciais para que a investigação seja possível.

Ao Orientador desta dissertação, Professor Doutor Bruno Sepodes, pela orientação, motivação, disponibilidade, amizade e empenho neste trabalho. A sua ajuda foi fundamental ao estimular e incentivar o meu interesse, confiando e acompanhando todo o processo construtivo da dissertação.

Ao Co-Orientador, Professor Doutor Manuel Caneira, pelo apoio, disponibilidade e atenção despendida.

Às Organizações Nacionais e Internacionais que lutam contra a dor como a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor, *International Association for the Study of Pain*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Sociedad Española del Dor*, *European Federation of Neurological Societies* e *Canadian Pain Society*, por facultarem a documentação necessária para a realização deste trabalho.

Uma imensa gratidão ao meu pai, mãe e irmão, que estiveram sempre presentes, com palavras de carinho, amor, força, compreensão e incentivo. Amigos incondicionais sempre disponíveis e prestáveis.

Ao Nuno, por compreender a importância deste trabalho, apoiar-me e incentivar-me durante todo este percurso.

À Doutora Helena Guimarães, pela motivação e por disponibilizar sempre a sua ajuda, assim como a toda a equipa da Farmácia Morão Herdeiros.

Aos meus amigos pelo apoio, tempo, sorrisos e compreensão.

Um profundo agradecimento a todos os que tornaram possível a concretização desta dissertação.

Resumo

A dor é o quinto sinal vital. A sua manifestação não se reduz ao mero sentido emocional como se considerava em tempos remotos. Expressa uma dimensão e impacto que abrange questões sociais e culturais, crenças e universos que se traduzem na degradação da qualidade de vida. No seu decurso, envolve uma série de processos fisiológicos, cognitivos e emocionais que geram sofrimento e se reflectem no quotidiano de quem a padece.

A OMS define dor como *“uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial de algum tecido”*.

Se pensarmos que a dor crónica se caracteriza por persistência, intensidade e duração indefinida, significa que quem a vivencia sofre arduamente, passa por transtornos comportamentais, funcionais, sensações desprazíveis e insuportáveis. Sendo um processo patológico evidente na população, deparamo-nos com uma desvalorização e subavaliação da dor, factor directamente correlacionado com o bem-estar físico e emocional do Homem.

A dor neuropática ou dor “aberrante”, trata-se de uma condição dolorosa crónica, cuja etiologia impede considerá-la como doença por si só. A sua definição foi estabelecida pela *International Association for the Study of Pain* como a *“dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial”*. Resulta de alterações nas vias sensitivas centrais e/ou periféricas que afectam de forma directa o sistema somatossensorial.

Para satisfazer os critérios de diagnóstico é necessário a presença de uma lesão demonstrável ou uma doença neurológica evidente. Contudo, este tipo de dor é muitas vezes camuflado por diagnósticos equívocos, consequentes do grau de dificuldade de avaliar a origem das alterações das vias sensitivas, implicando o desconhecimento do valor exacto da sua prevalência. Torna-se evidente que a multiplicidade etiológica da dor neuropática sugere que muitas vezes seja subdiagnosticada. É fundamental compreender o que a caracteriza para um correcto enquadramento do diagnóstico e tratamento.

Para direccionar objectivamente o tratamento farmacológico, torna-se imperativo classificar o tipo de dor neuropática, segundo um critério anatómico, que permitirá subdividir em várias condições patológicas, consoante a localização e origem. Perante uma condição comprovada de dor neuropática, o tratamento farmacológico é fragmentado fundamentalmente em três linhas terapêuticas que assentam em fármacos antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, tramadol, agentes tópicos, agonista específico do receptor GABA_B e antagonistas dos receptores NMDA. A escolha dos fármacos é feita com base na eficácia, segurança e evidência, articulando-se entre si e com a terapêutica não farmacológica, de forma a garantir um alívio eficaz da dor. Conclui-se que a estratégia terapêutica da dor neuropática é orientada por um diagnóstico confirmativo de lesão ou doença no sistema nervoso somatossensorial, cujo tratamento será criteriosamente seleccionado com base em linhas terapêuticas com evidência comprovada, sendo possível conjugar e ajustar o tratamento de forma individualizada.

Palavras – chave : Dor neuropática, Sistema somatossensorial, Condições neuropáticas, Critérios de diagnóstico, Tratamento farmacológico.

Abstract

Pain is the fifth vital sign. Its manifestation cannot be reduced to mere emotional sense as was believed in remote times. Expresses a dimension and impact that includes social and cultural issues, beliefs and universes that result in the loss of quality of life. In its course, involves a series of physiological processes that generate cognitive and emotional suffering and are reflected in the daily lives of those who suffer.

WHO defines pain as "*an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage*".

Chronic pain is characterized by persistence, intensity and indefinite duration, means that those who experience suffer intensely, undergoes behavioral disorders, functional, despicable and intolerable sensations. Being an evident pathological process in the population, we come across a devaluation and subevaluation of the pain, factor straightly correlated with the physical and emotional well-being of the Man.

Neuropathic pain or "aberrant" pain, it is a painful chronic condition, whose etiology prevents considers it as a disease itself. Their definition was established by the International Association for the Study of Pain as "*pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system.*" Results from changes in central and/or peripheral sensory pathways directly affecting the somatossensory system.

To satisfy the criteria of diagnosis there is necessary the presence of a demonstrable injury or a neurological obvious disease. However, this type of pain is often camouflaged by diagnostic mistakes, resulting from the difficulty of assessing the origin of changes in sensory pathways, implying ignorance of the exact value of its prevalence. It is evident that the multiplicity of etiologic neuropathic pain suggests that is often misdiagnosed. It is essential to understand what characterizes the neuropathic pain for a correct framing of diagnosis and treatment. To direct objectively pharmacological treatment, it becomes imperative to classify the type of neuropathic pain, according to an anatomical feature, which will subdivide into several pathological conditions, depending on location and source. With a condition of neuropathic pain proven, pharmacological treatment is essentially fragmented into three therapeutic lines that are based on drugs like antidepressants, anticonvulsants, opioids, tramadol, topical agents, specific agonist of GABA_B receptor and NMDA receptor antagonists. The choice of drugs is based on efficacy, safety and evidence, linking among themselves and with non-pharmacological therapy, so as to guarantee an effective pain relief. It is concluded that the therapeutic strategy of neuropathic pain is oriented by a confirmatory diagnosis of injury or illness in somatosensory nervous system, whose treatment will be judiciously selected based on therapeutic lines with proven evidence, being possible to combine and adjust the treatment individually.

Keywords: Neuropathic pain, somatosensory system, neuropathic conditions, criteria for diagnosis, pharmacological treatment.

Índice

Agradecimentos	V
Resumo	VI
<i>Abstract</i>	VII
Índice geral	VIII
Índice de figuras	XI
Índice de gráficos	XII
Índice de tabelas	XIII
Índice de diagramas	XV
Índice de siglas	XVI
 I. Introdução	 1
 Enquadramento do Problema	 3
Capítulo 1:	
1. Dor neuropática	4
1.1. Conceito de dor neuropática	4
1.2. Etiologia	4
1.3. Classificação da dor neuropática	5
1.4. Condições clínicas comuns associadas à dor neuropática	6
1.5. Sintomatologia da dor neuropática	6
1.6. Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática	8
1.6.1. Lesão nervosa: sensibilização periférica	10
1.6.2. Hiperexcitabilidade	11
1.6.3. Sensibilização central	13
1.6.4. Reorganização estrutural	15
1.6.5. Desinibição	16
Capítulo 2:	
2. Impacto económico da dor neuropática	17
2.1. Impacto social e económico	17
2.2. Epidemiologia da dor neuropática	18
Capítulo 3:	
3. O tratamento da dor neuropática	20
3.1. Linhas gerais de tratamento da dor neuropática	20
3.2. Terapêutica farmacológica	20

3.2.1.	Fármacos antidepressivos	21
3.2.2.	Fármacos antiepilépticos ou anticonvulsivantes	28
3.2.3.	Opióides	33
3.2.4.	Agentes tópicos	39
3.2.5.	Outras opções terapêuticas	40
3.3.	Terapêutica não farmacológica	44
Estudo		52
Capítulo 1:		
1.	Objectivos do estudo	53
1.1.	Objectivo geral	53
1.2.	Objectivos específicos	53
1.3.	Metodologia	54
1.3.1.	Questões mentoras do estudo	54
1.3.2.	Análise do conteúdo da literatura	54
1.3.3.	Parâmetros de pesquisa	54
1.4.	Critérios para a análise da literatura adquirida	55
1.5.	Tratamento da informação e elaboração da <i>Guideline</i>	56
Capítulo 2:		
2.	Tratamento da dor neuropática	57
2.1.	Evidência clínica	57
2.2.	Opções terapêuticas no tratamento da dor neuropática	59
2.2.1.	Fármacos de primeira-linha	60
2.2.2.	Fármacos de segunda-linha	67
2.2.3.	Fármacos de terceira-linha e quarta-linha	71
Capítulo 3:		
3.	Impacto económico do tratamento da dor neuropática	75
3.1.	Fármacos de primeira-linha	75
3.2.	Fármacos de segunda-linha	77
3.3.	Fármacos de terceira-linha e quarta-linha	78
Capítulo 4:		
4.	Síndromes da dor neuropática	82
4.1.	Polineuropatia diabética	82
4.1.1.	Tratamento da polineuropatia diabética	82
4.2.	Neuralgia pós-herpética	83
4.2.1.	Tratamento da neuralgia pós-herpética	83
4.3.	Nevralgia do trigémio	84
4.3.1.	Tratamento da nevralgia do trigémio	84
4.4.	Neuropatia por HIV	84
4.4.1.	Tratamento da neuropatia por HIV	85
4.5.	Dor central	85
4.5.1.	Tratamento da dor central	85
4.6.	Neuropatia do membro fantasma	86
4.6.1.	Tratamento da neuropatia do membro fantasma	86
4.7.	Síndrome do túnel cárpico	86

4.7.1.	Tratamento do síndrome do túnel cárpico	87
4.8.	Radiculopatias	87
4.8.1.	Tratamento das radiculopatias	87
4.9.	Síndrome doloroso regional complexo	87
4.9.1.	Tratamento do síndrome doloroso regional complexo	88
4.10.	Dor neuropática oncológica	88
4.10.1.	Tratamento da dor neuropática oncológica	88
Capítulo 5:		
5.	Discussão e síntese dos resultados	89
5.1.	Estruturação da <i>Guideline</i>	99
5.1.1.	Nome	99
5.1.2.	Resumo	99
5.1.3.	Introdução e objectivos	99
5.1.4.	Métodos	100
5.1.5.	Considerações e recomendações	100
5.1.5.1.	Fármacos de primeira-linha	101
5.1.5.2.	Fármacos de segunda-linha	102
5.1.5.3.	Fármacos de terceira-linha	103
5.1.6.	Resultados	105
5.1.7.	Conclusões	108
Capítulo 6:		
6.	Conclusão	109
Referências bibliográficas		112
Anexos		116

Índice de figuras

Figura 1 – Fibras aferente A δ e C	8
Figura 2 – Sensibilização periférica	10
Figura 3 – Canais de sódio tetrodotoxina sensíveis/resistentes	12
Figura 4 – Subtipos de canais de sódio	12
Figura 5 – Canais de cálcio dependentes de voltagem	13
Figura 6 – Mecanismo molecular	14
Figura 7 – Sensibilização central e periférica	15
Figura 8 – Agulhas de radiofrequência	47
Figura 9 – Eléctrodos e gerador de corrente TENS	49
Figura 10 – Punção paramediana, nível L ₂ com agulha de Tuohy e sistema EEM	50

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Relevância dos antidepressivos baseada nas <i>guidelines</i>	63
Gráfico 2 – Relevância dos anticonvulsivantes baseada nas <i>guidelines</i>	66
Gráfico 3 – Relevância dos opióides baseada nas <i>guidelines</i>	69
Gráfico 4 – Comparação da média (€) por regime de comparticipação dos principais fármacos por grupo farmacêutico	79
Gráfico 5 – Custos (€) das principais linhas terapêuticas por regime de comparticipação e tempo	81

Índice de tabelas

Tabela 1 – Classificação da dor neuropática	5
Tabela 2 – Condições clínicas comuns da dor neuropática	6
Tabela 3 – Sintomas sensoriais positivos e negativos	7
Tabela 4 – Descrição da dor neuropática	7
Tabela 5 – Receptores de glutamato	14
Tabela 6 – Prevalência da dor neuropática	18
Tabela 7 – Tratamento farmacológica da dor neuropática	21
Tabela 8 – Mecanismos de acção dos antiepilépticos	33
Tabela 9 – Classificação dos receptores opióides	34
Tabela 10 – Classificação dos fármacos opióides	35
Tabela 11 – Endocanabinóides, localização e acção	41
Tabela 12 – Canabinóides	43
Tabela 13 – <i>Hierarchy of strength of evidence for treatment decisions</i>	58
Tabela 14 – Níveis de evidência	59
Tabela 15 – Graus/força de recomendação	59
Tabela 16 – Doses analgésicas dos antidepressivos ,USA, IASP	61
Tabela 17 – Tratamento farmacológico com antidepressivos, EFNS	61
Tabela 18 – Doses analgésicas dos antidepressivos, Elsevier	62
Tabela 19 – Doses analgésicas dos antidepressivos, <i>Canadian Pain Society</i>	62
Tabela 20 – Dosagens de antidepressivos, NHS	62
Tabela 21 – Doses de anticonvulsivantes, IASP	64
Tabela 22 – Doses de anticonvulsivantes EFNS	64
Tabela 23 – Doses de anticonvulsivantes, Elsevier	64
Tabela 24 – Doses de Anticonvulsivantes, <i>Canadian Pain Society</i>	65
Tabela 25 – Doses de anticonvulsivantes, NHS	65
Tabela 26 – Recomendações para a utilização de emplastos de lidocaína 5%	67
Tabela 27 – Doses de opióides, IASP	68
Tabela 28 – Doses de opióides , EFNS	68

Tabela 29 – Doses de opióides, <i>Canadian Pain Society</i>	69
Tabela 30 – Doses de opióides, NHS	69
Tabela 31 – Doses de tramadol, IASP	70
Tabela 32 – Doses de tramadol, EFNS	70
Tabela 33 – Doses de tramadol, <i>Canadian Pain Society</i>	70
Tabela 34 – Doses de tramadol, NHS	70
Tabela 35 – Doses de antiepilépticos, EFNS	71
Tabela 36 – Doses de antiepilépticos, <i>Canadian Pain Society</i>	72
Tabela 37 – Doses de antiepilépticos, NHS	72
Tabela 38 – Preços de antidepressivos tricíclicos	75
Tabela 39 – Preço dos inibidores selectivos da recaptção de noradrenalina e serotonina	76
Tabela 40 – Preço dos ligandos $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio	76
Tabela 41 – Preço do agente tópico – lidocaína	76
Tabela 42 – Preço dos fármacos agonistas opióides	77
Tabela 43 – Preço do agonista fraco – tramadol	77
Tabela 44 – Preço de inibidores selectivos da recaptção de serotonina	78
Tabela 45 – Preço de anticonvulsivantes	78
Tabela 46 – Preço do agente tópico – capsacicina	78
Tabela 47 – Preços do baclofeno	79
Tabela 48 – Preços de outras opções terapêuticas	79
Tabela 49 – Preço das principais linhas terapêuticas por período de tempo segundo a IASP	80
Tabela 50 – Considerações dos fármacos por linhas terapêuticas	90

Índice de diagramas

Diagrama 1 – Linhas gerais de tratamento da dor neuropática	89
Diagrama 2 – Algoritmo I – Polineuropatias diabéticas	91
Diagrama 3 – Algoritmo II – Neuralgia pós-herpética	92
Diagrama 4 – Algoritmo III – Nevralgia do trigémio	93
Diagrama 5 – Algoritmo IV – Neuropatia por HIV	94
Diagrama 6 – Algoritmo V – Dor central	95
Diagrama 7 – Algoritmo VI – Radiculopatias	96
Diagrama 8 – Algoritmo VII – Dor neuropática oncológica	97
Diagrama 9 – Algoritmo VIII – Neuropatia do membro fantasma	98

Índice de siglas

IASP – International Association for the Study of Pain

EFNS – European Federation of Neurological Societies

NHS – National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS – Organização Mundial de Saúde

APED – Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

NMDA – N-metil-D-aspartato

CGRP – Calcitonin Gene-RElated Peptide

TTX – Tetrodotoxina

TRP – Receptor de potencial transitório

AMPA – Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

GABA – Ácido gama-aminobutírico

MAO – Monoaminooxidase

AMPc – Adenosil monofosfato cíclico

AC – Adenilato ciclase

FAAH – Hidrolase das aminas dos ácidos gordos

THC – delta-9-tetrahidrocanabinol

CBD – Canabidiol

TENS – Estimulação nervosa eléctrica transcutânea

EEM – Estimulação eléctrica medular

PENS – Estimulação nervosa eléctrica percutânea

ATS – American Thoracic Society

ACCP – American College of Chest Physicians

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

TCA – Antidepressivos Tricíclicos

ISRSN – Inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidores selectivos da recaptção de serotonina

RCT – Estudo controlado randomizado

Introdução

A dor é o quinto sinal vital. A sua manifestação não se reduz ao mero sentido emocional como se considerava em tempos remotos. Expressa uma dimensão e impacto que abrange questões sociais e culturais, crenças e universos que se traduzem na degradação da qualidade de vida. No seu decurso, envolve uma série de processos fisiológicos, cognitivos e emocionais que geram sofrimento e se reflectem no quotidiano de quem a padece.

A Organização Mundial de Saúde define dor como *“uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial de algum tecido”*.¹

Se pensarmos que a dor crónica se caracteriza por persistência, intensidade e duração indefinida, significa que quem a vivencia sofre arduamente, passa por transtornos comportamentais, funcionais, sensações desprazíveis e insuportáveis. Sendo um processo patológico evidente na população, deparamo-nos com uma desvalorização e subavaliação da dor, factor directamente correlacionado com o bem-estar físico e emocional do Homem. Considerando a dor um processo multifacetado, o seu limiar é pressentido individualmente. Tem uma percepção particularizada, ajustada à condição de cada um, ao meio ambiente a que pertence e à cultura em que se insere.

As principais causas da dor crónica assentam nas patologias osteoarticulares, a osteoporose, os traumatismos, a artrite reumatóide e as cefaleias. Em Portugal, estima-se que 3 milhões de adultos padecem de dor crónica, cuja prevalência ronda os 36% da população. Em 16% dos doentes adultos, esta dor apresenta-se moderada a grave, tendo um impacto na qualidade de vida e na actividade profissional de cerca de 50%. Presenciamos valores de extrema relevância na vida dos doentes, cuja insatisfação com o tratamento estima-se em 35% dos casos. Além da incapacidade física que levam ao absentismo laboral, os custos em saúde são elevados, envolvendo em diversas situações, outras patologias que surgem dos vários meses, inclusive anos, que o doente sofre de dor.

Analisando a dor neuropática, a International Association for the Study of Pain define-a como *“dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial”*.² Esta lesão poderá ser parcial ou total tanto no sistema nervoso central como periférico. Para satisfazer os critérios de diagnóstico é necessário a presença de uma lesão demonstrável ou uma doença neurológica evidente.² No entanto, trata-se de um processo patológico difícil de caracterizar pelo facto de possuir uma etiologia múltipla e variada.³ Considerando tal complexidade, este tipo de dor é muitas vezes camuflado por diagnósticos equívocos, consequentes da dificuldade de avaliar a origem das alterações das vias sensitivas.

Num estudo realizado em 2009 que se debruça sobre a realidade da dor neuropática em Portugal, verificou-se que 7% da população padece de dor neuropática. Só 28% dos inquiridos ouviu falar de dor neuropática e 15% da população consegue identificar possíveis causas, dados que revelam um desconhecimento total desta problemática.¹² A falta de informação expressa

uma necessidade urgente de sensibilização da população e também dos profissionais de saúde de forma a compreender o verdadeiro valor da dor neuropática na nossa população.

A avaliação dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela dor neuropática é a base de um correcto diagnóstico. Geralmente, a sintomatologia é progressiva e diversa, variando entre leves manifestações e a incapacidade. Neste contexto, a terapêutica tem um sentido concreto e valioso no tratamento da dor. O desafio reside no facto de poder melhorar a qualidade de vida do doente mediante uma terapêutica dirigida às subcategorias em que se divide a dor neuropática, após um diagnóstico confirmativo de lesão ou doença no sistema nervoso.

A carência de uma estrutura simplificada que apoie as opções terapêuticas existentes a nível nacional traduz-se no subtratamento da dor. Torna-se imperativo a instituição de linhas orientadoras que permitem uma selecção terapêutica fundamentada com base nos fármacos disponíveis actualmente.

O presente trabalho estabelece a uniformização da terapêutica utilizada para o tratamento da dor neuropática, cuja conclusão assenta na formulação de uma linha orientadora nacional. Inicialmente o estudo encontra-se fragmentado numa serie de capítulos que visam um enquadramento teórico, ministrando conhecimento acerca do tema alvo. Uma segunda parte integra os objectivos do estudo e discussão dos resultados, com a consequente apresentação de sugestões terapêuticas recolhidas numa *guideline* nacional.

Enquadramento do Problema

Capítulo 1

1. Dor Neuropática

1.1 Conceito de Dor Neuropática

A definição actual de dor neuropática foi proposta pela International Association for the Study of Pain (IASP), sendo a “*dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial*”.^{2,4} Originalmente, a definição resumia-se à “*dor iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso*”⁶, promovendo o conceito de “*disfunção*”, o que dificultava o reconhecimento dos limites da dor neuropática ao compará-la com outros tipos de dor. Rapidamente foi modificado, passando a tratar-se de um “*síndrome*” doloroso, devido à presença de signos e sintomas com múltiplas etiologias. Uma lesão demonstrável no sistema nervoso compatível com sintomas e signos particulares, proporciona uma forte evidência de presença de dor neuropática. Esta lesão pode ser parcial ou total, afectando tanto o sistema nervoso central como o periférico.

A dor neuropática tem um formato único que a diferencia da dor nociceptiva. A etiologia da dor neuropática reside na lesão do sistema somatossensorial, cuja sensibilidade nociceptiva, táctil e motora é perturbada. Há um deficit na modulação da dor, sendo a sua proporção incompatível com o estímulo. Trata-se de uma dor que se agrava em presença de stress e mudanças climáticas, presenciando-se sintomas espontâneos como crises lancinantes, parestesias e disestesias. A dor nociceptiva tem unicamente uma sensibilidade nociceptiva, cuja origem incide na activação dos nociceptores periféricos e viscerais. A sua intensidade é directamente proporcional ao estímulo, caracterizando-se como dor continua e previsível.³

A dor neuropática é vulgarmente acompanhada por alterações da sensibilidade. Um simples estímulo pode gerar dor ou coexistir com zonas de hipoestesia. Com mecanismos substancialmente diferentes aos da dor nociceptiva, quem a padece descreve sensações de queimadura, formigueiro, dormência, picadas, choque eléctrico, etc. É importante avaliar a intensidade, a qualidade e duração da dor espontânea e sensações anormais, assim como a distribuição topográfica para uma melhor orientação da examinação neurológica.⁶

1.2 Etiologia

As causas comuns que provocam danos neuronais e subsequentemente a dor são variáveis. Doenças metabólicas, trauma, compressão de nervos, infecção, isquemia, cirurgia, inflamação, doenças degenerativas, radiação, tumores, fármacos e toxinas constituem o “*porquê*”

da dor neuropática.⁵ Contudo, nem sempre a causa é identificada apesar da sintomatologia evidente de dor neuropática (polineuropatia idiopática).

1.3 Classificação da dor neuropática

Actualmente a classificação da dor neuropática parte da existência de um dano no sistema nervoso, seguindo um critério anatómico que sofreu algumas actualizações, subdividindo-se segundo a sua origem.⁶

Tabela 1: Classificação da dor neuropática.³

Lesões no sistema nervoso	Classificação anatómica	Causas	Doenças
	Periférica	Degenerativas	Hérnia discal, fibrose pulmonar, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, siringomielia.
		Por fármacos ou toxinas	Contrastes iodados, sulfamidas, cloranfenicol, vincristina, taxanos, arsénico, chumbo, mercúrio, etc.
	Central	Idiopática	Neuralgias faciais.
		Infeciosa	Herpes zóster, HIV, lepra, poliomielite, tabes dorsalis.
	Mista	Metabólicas	Diabetes mellitus, amiloidose, porfiria, hipotireoidismo, lúpus, insuficiência renal crónica, alcoolismo, deficit de vitamina B.
		Cirúrgicas	Radiculopatias pós-laminectomia, dor pós-cirúrgico, neuromas, aracnoidite.
		Genéticas	Neuralgia do Trigêmeo, doença de Fabry, neuropatias hereditárias.
		Térmicas	Queimaduras.
		Traumáticas (nervos e plexos)	Síndrome de dor regional complexo, lesão por traumatismos osteoarticulares, fracturas, dor pós-amputação, lesões medulares, radiculopatias, etc.
		Tumorais	Tumor cerebral, plexo braquial e lumbossacral.
		Isquémicas	Enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa ou arterial, síndrome talâmica de Dejerine, tromboangeíte obliterante.

De Merskey et al., 1993; Dworkin et al., 2003.

1.4 Condições clínicas comuns associadas à dor neuropática

A dor neuropática não pode ser considerada uma doença por si só.^{3,5} A sua etiologia implica um quadro doloroso com características comuns a diferentes patologias, sendo a presença de uma lesão ou dano no sistema nervoso o ponto em comum de todos os tipos de dor neuropática. Segundo a origem da lesão existem condições clínicas específicas que cursam com dor neuropática.

Tabela 2: Condições clínicas comuns da dor neuropática

Sistema nervoso central	Sistema nervoso periférico
Neoplasia e outras lesões ocupadoras de espaço	Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda e crónica
Mielopatia associada ao HIV	Polineuropatia alcoólica
Esclerose múltipla	Polineuropatia induzida por quimioterapia
Doença de Parkinson	Síndrome doloroso regional complexo
Nevralgia do Trigêmeo e glossofaríngeo	Neuropatia de encarceramento (túnel cárpico)
Mielopatia pós-irradiação	Neuropatia relacionada com HIV
Acidente vascular cerebral	Nevralgias iatrogénicas
Traumatismo da medula espinal	Neuropatia idiopática
Siringomielia	Tumor – infiltrações ou compressões nervosas
	Neuropatia por deficit nutricional
	Neuropatia diabética
	Neuropatia do membro fantasma
	Neuropatia pós-herpética
	Plexopatia pós-irradiação
	Radiculopatias
	Neuropatia por exposição a toxinas
	Nevralgias pós-traumáticas
	Neuropatia pós-irradiação

1.5 Sintomatologia da dor neuropática

A dor neuropática manifesta-se com grande amplitude de sintomas que se caracterizam pelo progressismo e agravamento do estado do doente. Muitas vezes difícil de descrever devido à sua localização difusa, a sua identificação requer uma investigação neurofisiológica e uma examinação cuidadosa. A dor neuropática é uma dor persistente ou paroxística independente do estímulo.¹⁵ A transmissão do impulso deve realizar-se sem perdas (bloqueios) nem ganhos no circuito, processo que pode sofrer modificações quando há uma lesão ou dano axonal. A maioria dos pacientes apresenta sintomas sensoriais negativos, positivos ou ambos. Quando existe um bloqueio da condução nervosa, as fibras responsáveis pela transmissão sofrem um deficit funcional. Este bloqueio, num sentido amplo, podem resultar na descontinuação da condução em si, como ocorre nos segmentos desmielinizados dos axónios danificados ou a uma interrupção

física do próprio axónio.¹⁶ Os sintomas sensoriais negativos surgem do deficit na condução do impulso (bloqueio) que consequentemente, promove a redução da sensação (toque, dor, temperatura e propriocepção), incluindo a anestesia completa.

Os sintomas sensoriais positivos resultam da actividade excessiva dos axónios, que passam de meros transmissores a geradores de impulsos – hiperexcitabilidade. Esta actividade ectópica tem sempre um componente patológico, já que não se trata de um processamento correcto do impulso.

Tabela 3: Sintomas sensoriais positivos e negativos

	Sintomas negativos	Sintomas positivos
Motores	Paresias Paralise	Fasciculações Distonia
Sensitivos	Hipoalgesia	Parestesias Disestesias Alodínia Hiperestesia Dor

A descrição da dor é subjectiva. O doente emprega palavras que adequa à experiência dolorosa que vivência. Na seguinte tabela é feita uma descrição da dor neuropática segundo uma perspectiva simplista por parte do doente e segundo um conceito clínico.

Tabela 4: Descrição da dor neuropática

Descrição clínica	
Alodínia	Variação da qualidade da sensação, interpretando estímulos sensitivos como dolorosos.
Hiperalgesia	Aumento da sensibilidade frente a um estímulo doloroso.
Hiperestesia	Respostas exageradas aos estímulos tácteis.
Disestesia	Sensação anormal desagradável, espontânea ou provocada, relacionada com calor, frio, etc.
Hiperpatia	Síndrome doloroso caracterizado por aumento da reacção a um estímulo.
Parestesias	Sensações anormais, espontânea ou provocada, descrita como formigueiro, picada, etc.
Hipoalgesia	Diminuição da sensibilidade perante a um estímulo doloroso.
Hipoestesia	Diminuição da sensibilidade perante qualquer estímulo.
Descrição do doente	
Queimadura, ardor, pulsátil, aguda, picada, formigueiro, dormência, choque eléctrico, dor fria, punhalada, prurido.	

Raramente a perda sensorial não é demonstrável (exemplo: neuropatia do trigémeo).⁸ A dor pode iniciar-se imediatamente após a lesão ou doença, ou pode ter início retardado, como por exemplo, a dor neuropática associada a neuropatias centrais como dor pós-AVC, que pode começar meses ou anos após a lesão.

1.6 Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática

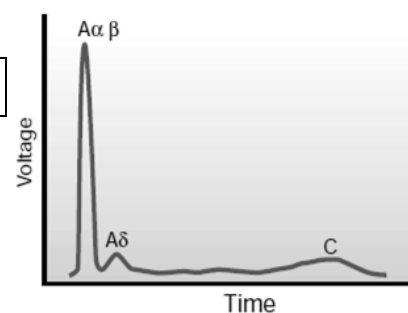
Os processos fisiopatológicos e teorias subjacentes à dor neuropática são múltiplos. Trata-se portanto, de um fenómeno multifactorial cuja fisiopatologia não está totalmente definida. Antes de uma análise focalizada na dor neuropática, torna-se essencial uma abordagem do circuito da dor. A sensação nociceptiva tem um papel fundamental na sobrevivência, pois constitui um sistema de alerta para a ocorrência de danos ou perigos. Este circuito envolve a activação de um nociceptor como resposta a estímulos dolorosos. Desde o ponto de vista anatómico-funcional, o principal sistema de transmissão nociceptiva, compreende três neurónios dispostos em serie, que se denominam neurónios de primeira, segunda e terceira ordem, os quais transmitem a informação sensorial desde os órgãos periféricos (pele, articulações, músculos e vísceras) até às estruturas do sistema nervoso central, responsáveis pela discriminação, integração e processamento da dor.³ A transdução da dor envolve a detecção de estímulos nocivos mecânicos, inflamatórios e térmicos nos nociceptores periféricos e a sua conversão num impulso eléctrico.

Anatomicamente, existem quatro tipos de fibras sensoriais ou fibras aferentes primárias ($A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ e C), classificadas segundo o seu diâmetro, velocidade de condução e receptores a que se associam. As fibras responsáveis pela transmissão nociceptiva são as C e as $A\delta$. Estas fibras ramificam-se a nível distal e dão origem a terminações nervosas livres, capazes de captar o estímulo nociceptivo. As fibras C são fibras desmielinizadas, pelo que o seu diâmetro e velocidade de condução é a menor. As fibras $A\delta$ são debilmente mielinizadas, pelo que o seu diâmetro é superior ao das fibras C e a sua velocidade de condução é mais elevada. Na presença de um estímulo, as fibras $A\delta$ são responsáveis pela dor aguda imediata que é seguida por uma dor mais difusa provocada pela activação dos nociceptores tipo C.

Figura 1: Fibras aferentes $A\delta$ e C

Grupo de fibras aferentes

	Nervo muscular	Nervo cutâneo	Diâmetro da fibra (μm)	Velocidade de condução (ms)
Mielinizada				
Debilmente mielinizada	III	$A\delta$	1-5	5-30
Desmielinizada	IV	C	0.2-1.5	0.5-2



As membranas das células nervosas possuem canais dependentes de voltagem que permitem a movimentação de iões, como resultado de um potencial eléctrico. Esta passagem de iões através de canais vai depender tanto do seu gradiente de concentração como do seu potencial eléctrico, pelo que, um ião positivo irá deslocar-se para o lado da membrana cuja carga é negativa e onde a sua concentração se encontra diminuída, gerando uma corrente eléctrica.

Quando uma onda de despolarização é enviada para os neurónios de primeira ordem, o sódio passa através dos canais. Os neurónios de primeira ordem (neurónios do gânglio raquidiano posterior e neurónios trigeminais) terminam no tronco cerebral, mais precisamente no núcleo trigémeo ou no corno dorsal da medula espinal. Em condições normais, estes neurónios encontram-se em repouso, excepto quando são estimulados, produzindo uma série de potenciais de acção de forma ordenada. Neste ponto, o sinal electroquímico abre canais de cálcio dependentes de voltagem na terminal pré-sináptica, permitindo a entrada de cálcio. O cálcio permite a libertação do glutamato, um neurotransmissor excitatório. Uma vez lançado no espaço sináptico, ligar-se-á aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados nos neurónios de segunda ordem causando despolarização. Os neurónios de segunda ordem atravessam a medula espinal e terminam no tálamo realizando sinapse com os neurónios de terceira ordem que se conectam ao sistema límbico e ao córtex cerebral. O tálamo recebe apenas uma pequena fracção da informação sensorial que entra na coluna vertebral como resultado da activação de potenciais de acção nos neurónios do corno dorsal, transmitindo essa informação para o córtex cerebral.¹⁹

Numa situação normal, a transdução do sinal doloroso e o sistema de controlo da dor encontram-se em equilíbrio e o sujeito que padece de dor recupera naturalmente. No entanto, qualquer desequilíbrio nesta condição pode gerar dor neuropática.²⁰

As propriedades fisiopatológicas da dor neuropática baseiam-se na geração de impulsos ectópicos por fibras aferentes primárias danificadas, interacção entre fibras, sensibilização periférica e central, desinibição (falha ou redução dos mecanismos normais de inibição) e plasticidade (mudanças degenerativas ou regenerativas associadas com a alteração da conectividade).⁸ Contudo, somente a excitabilidade ectópica, a reorganização estrutural e a diminuição da inibição são condições específicas da dor neuropática. A sensibilização periférica está presente em algumas situações que envolvem dor neuropática (por ex. neuralgia pós-herpética) e na dor inflamatória. A sensibilização central é comum à dor neuropática, inflamatória e dor funcional (processamento central anormal, funcionamento anormal do sistema nervoso).¹⁹

Uma abordagem simplificada dos mecanismos da dor neuropática radica nos seguintes processos: inicialmente o nociceptor aferente primário produz um impulso como resultado da actividade dos canais de sódio existentes nas fibras nervosas periféricas danificadas, provocando descargas ectópicas. Posteriormente há uma diminuição da inibição da actividade neuronal em estruturas centrais (devido à perda de neurónios inibitórios) e produz-se a sensibilização central, de modo que a entrada sensorial normal é amplificada e sustentada.¹⁴

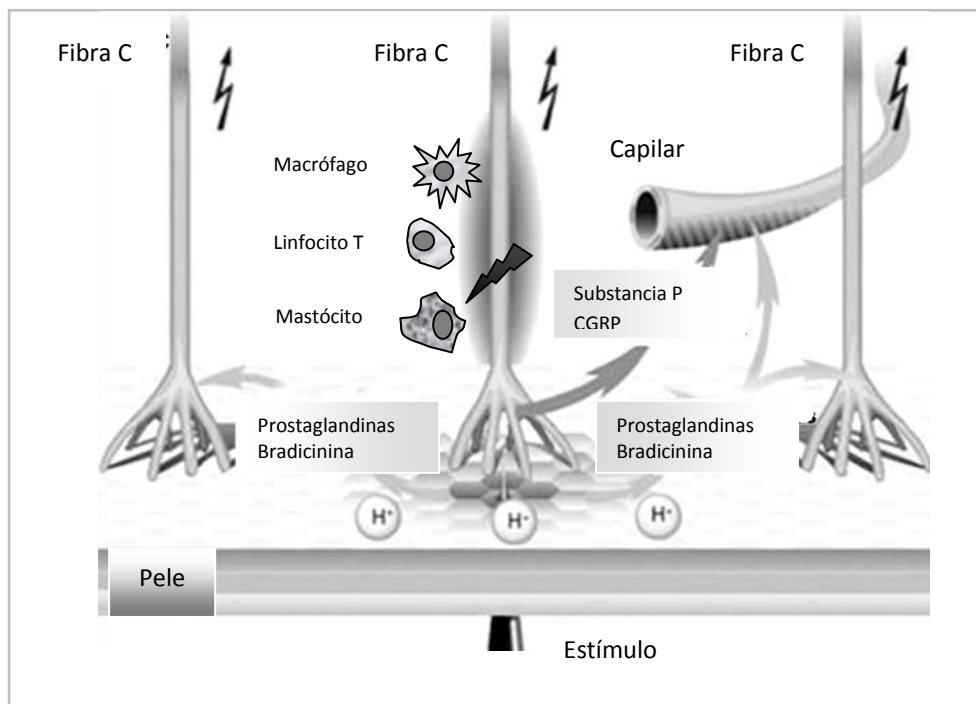
1.6.1. Lesão nervosa: sensibilização periférica

A axotomia (descontinuação do axónio) resulta de qualquer lesão que possa afectar os nervos. Quando ocorre uma lesão produz-se uma degeneração walleriana das fibras afectadas a nível distal, processo facilitado pela actividade dos macrófagos residentes e das próprias células de Schwann (célula glial que produz mielina).³

Fenómeno concomitante é a reacção inflamatória, moderada pela libertação de substâncias vasodilatadoras como a substância P, CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), bradicinina e óxido nítrico, que atraem para o foco da lesão, células com actividade inflamatória (macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e mastócitos), responsáveis pela libertação de prostaglandinas e citocinas. A repercussão desta reacção manifesta-se com aumento do dano neuronal e actividade espontânea dos nociceptores, incrementando a sensibilidade a todo o tipo de estímulos – sensibilização periférica.

A sensibilização periférica é uma forma da interacção neuro-imune pela acção de sinais químicos produzido por células inflamatórias sobre as fibras nervosas.¹⁹

Figura 2: Sensibilização periférica



A reacção inflamatória que se produz após a lesão nervosa não é exclusivamente periférica. Ocorre também nos gânglios da raiz dorsal e na própria medula espinal.²⁷ A nível dos gânglios da raiz dorsal, os macrófagos fagocitam as células nociceptivas danificadas, produzindo-se perda neuronal e deficit sensorial característico da dor neuropática. A nível da

medula espinal activam a microglia (células da glia residentes a nível central responsáveis pela fagocitose) e consequente libertação de citocinas inflamatórias.³

A formação do neuroma é um fenómeno que ocorre após a axotomia. As fibras nervosas regeneram-se, havendo um crescimento dos axónios lesados em ramificações diversamente orientadas. Neste crescimento intervêm tanto as fibras aferentes sensoriais tipo C e A (β e δ) como as fibras eferentes simpáticas pós-ganglionares (fibras tipo C desmielinizadas). Esta nova estrutura é dotada de alta sensibilidade, o que promove um incremento da resposta dolorosa perante um estímulo.

1.6.2. Hiperexcitabilidade

Após a lesão nervosa, os neurónios de primeira ordem podem tornar-se hiperexcitáveis, produzindo-se uma reorganização e redistribuição de canais de sódio dependentes de voltagem na terminação sensorial, uma alteração da sua expressão e das suas propriedades intrínsecas(tornando-se mais excitáveis como resultado da fosforilação intracelular).²³ Produz-se um aumento do número de diferentes canais de sódio na terminação sensorial, mais concretamente canais do subtipo $Na_v1.3$, $Na_v1.7$ e $Na_v1.8$ em neuromas dolorosos humanos.²⁴

Dois tipos diferentes de canais de sódio foram encontrados em neurónios sensoriais. O primeiro tipo é sensível à tetrodotoxina (neurotoxina que bloqueia os potenciais de acção nos nervos, ligando-se aos poros dos canais de sódio voltagem-dependentes existentes nas membranas das células nervosas), e o segundo tipo é insensível a ela. Os canais de sódio sensíveis à tetrodotoxina (TTX) são responsáveis pelo início do potencial de acção e existem em todos os neurónios sensoriais. Em contraste, os canais de sódio insensíveis à tetrodotoxina são encontrados somente nos neurónios sensoriais nociceptivos. Após lesão de um nervo, ambos canais de sódio começam a acumular-se no neuroma e ao longo do axónio, resultando em focos de hiperexcitabilidade e potenciais de acção ectópicos.

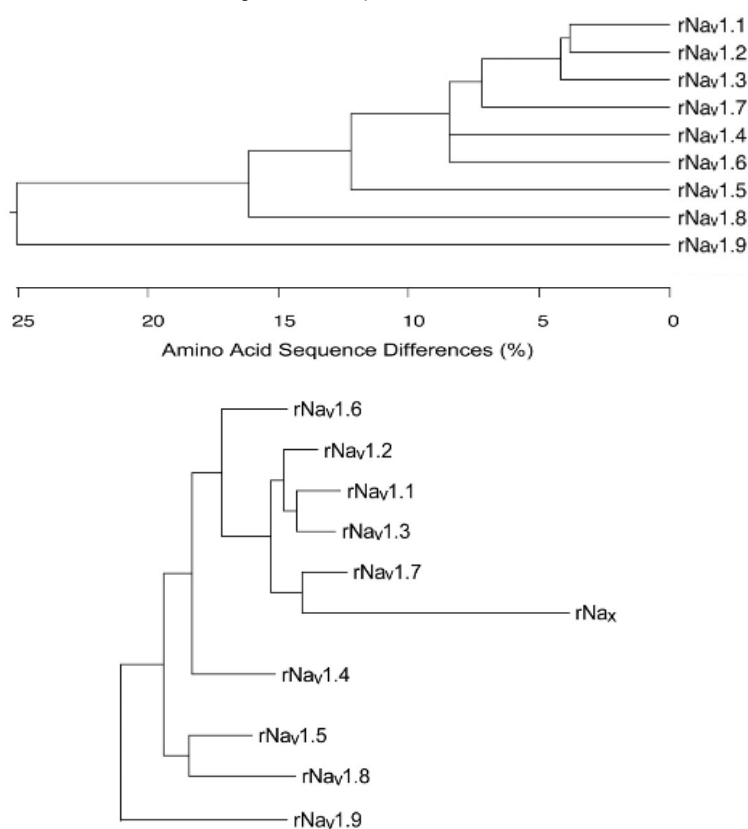
Estas modificações promovem variações nas propriedades electromagnéticas nos neurónios aferentes, podendo ter como consequência a diminuição do umbral de despolarização (pelo aumento da densidade dos canais), descargas neuronais com grande frequência e descargas espontâneas, gerando potenciais de acção anormais.³

Figura 3: Canais de sódio tetrodotoxina sensíveis/resistentes⁸²

Tetrodotoxin Sensitive—————→								Tetrodotoxin Resistant—————→		
CURRENTLY RECOGNIZED NAME	I	II	IIA	III	μ1	PN1	VI	h1	PN3/SNS	SNS2
RECENTLY ACCEPTED NOMENCLATURE ^a	Na _v 1.1	Na _v 1.2	Na _v 1.2a	Na _v 1.3	Na _v 1.4	Na _v 1.7	Na _v 1.6	Na _v 1.5	Na _v 1.8	Na _v 1.9
SOURCES	Brain	Brain (young)	Brain (adult)	Brain	Skeletal muscle	Sympathetic ganglia	Brain	Heart	Dorsal root ganglion	Dorsal root ganglion
STRUCTURAL INFORMATION	2009 aa (rat)	2005 aa (rat)	2005 aa (rat)	1951 aa (rat)	1840 aa (rat)	1984 aa (rat)	1976 aa (rat)	2019 aa (rat)	1957 aa (rat)	1765 aa (rat)
SUBUNITS	α, β1, β2—————→				α, β	α	α	α	α, β3	α

Os neurónios do gânglio raquidiano posterior exibem múltiplos tipos de canais de sódio, que se diferenciam pela sua cinética e sensibilidade.¹⁶ A nomenclatura dos subtipos de canais de sódio resume-se a uma série numérica, justificada pelas similaridades das sequências de aminoácidos dos canais (Figura 3).

Os canais de sódio são compostos por uma subunidade α, responsável pelo seu funcionamento, tornando-se no alvo de acção farmacológica e por uma ou mais subunidades β que une o canal à membrana plasmática.³

Figura 4: Subtipos de canais de sódio.¹⁷

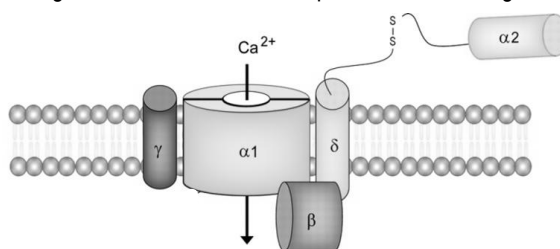
Na - símbolo químico do ião V - voltagem (principal regulador fisiológico) 1 - subfamília de gene (actualmente só há 1)
Numeração após o ponto representa a isoforma.

Contudo, a hiperexcitabilidade da membrana neuronal também depende da actuação de canais de potássio, onde se demonstrou uma diminuição das correntes de potássio dependentes de voltagem, intervenientes no fenómeno de hiperpolarização nos neurónios do gânglio raquidiano correspondente com o nervo lesionado.³

Outros canais implicados no aumento da excitabilidade das fibras sensoriais são os canais de cálcio dependentes de voltagem, cujo incremento da expressão da subunidade $\alpha_2\delta$ está directamente correlacionado com a presença de alodínia mecânica.¹⁰ Recentes tipos de canais de cálcio foram descobertos (tipo N e L) nas terminações nervosas danificadas, contribuindo para a libertação de CGRP.²¹ O bloqueio de canais de cálcio tipo T, N e P foi utilizado para controlar a dor neuropática, sugerindo que a utilização de bloqueadores selectivos de canais de cálcio tem um papel significativo para o tratamento da dor neuropática.²²

A hiperexcitabilidade também actua sobre os canais dos receptores TRP (*Transient Receptor Potential*), dentro dos quais se encontra o receptor para a capsaicina (TRPV-1), localizados nas fibras nociceptivas a nível distal, sendo considerados elementos de transdução de estímulos sensoriais.²⁵

Figura 5: Canais de cálcio dependentes de voltagem

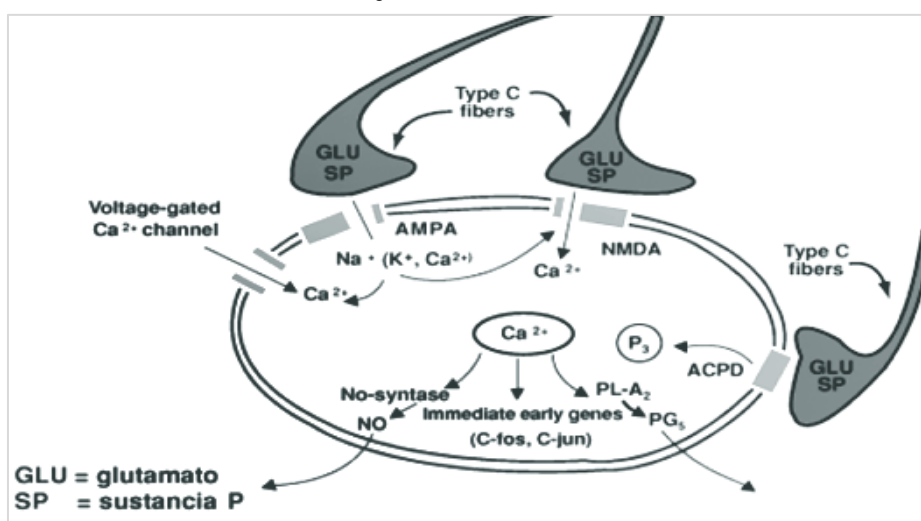


1.6.3. Sensibilização central

Na dor neuropática ocorre uma estimulação contínua e de elevada intensidade provocando despolarizações persistentes na membrana pós-sináptica do neurónio de segunda ordem, com a consequente entrada de cálcio pelos canais sensíveis às variações positivas do potencial de membrana.¹¹ Este processo constitui a sensibilização central. No entanto, a estimulação prolongada das vias aferentes, desenvolvendo actividade ectópica sustentada após a lesão do nervo, pode manter a sensibilização central mais do que o necessário e gerar dor neuropática. Em geral, as alterações promovidas pela sensibilização central são similares às produzidas na sensibilização periférica. A sensibilização central envolve a activação de canais de sódio e cálcio, de receptores de glutamato e substância P nas membranas das células pós-sinápticas, provocando a libertação de cálcio intracelular. O mecanismo resulta da libertação da proteína quinase C e produção de óxido nítrico, o que leva a mudanças pós-transcripcionais e fosforilação de receptores, incluindo o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), diminuindo a sensibilidade para glutamato.⁷ Se a estimulação aferente é contínua e de alta intensidade, como

acontece na dor neuropática, produz-se uma soma de potenciais nervosos que geram despolarizações persistentes na membrana pós-sináptica do neurónio de segunda ordem. A este fenómeno contribui a entrada de cálcio através de canais sensíveis às variações positivas do potencial de membrana.¹⁸ O aumento de cálcio intracelular induz a expressão do gene *c-fos*. Acredita-se que a proteína Fos está envolvida no controlo transcricional de genes que codificam uma série de neuropeptídeos, incluindo encefalina (neurotransmissor narcótico segregado pelo encéfalo com efeito anti-nociceptivo) e dinorfina (peptídeo opiáceo endógeno, com efeitos excitatórios directos sobre os neurónios de projecção da coluna vertebral e também efeitos inibitórios sobre as sinapses nociceptivas na substância cinzenta periaquedutal – massa cinzenta central).²⁶

Figura 6: Mecanismo molecular



Ollat H, Cesaro C. Clin Neuropharmacol. 1995;18:391-404

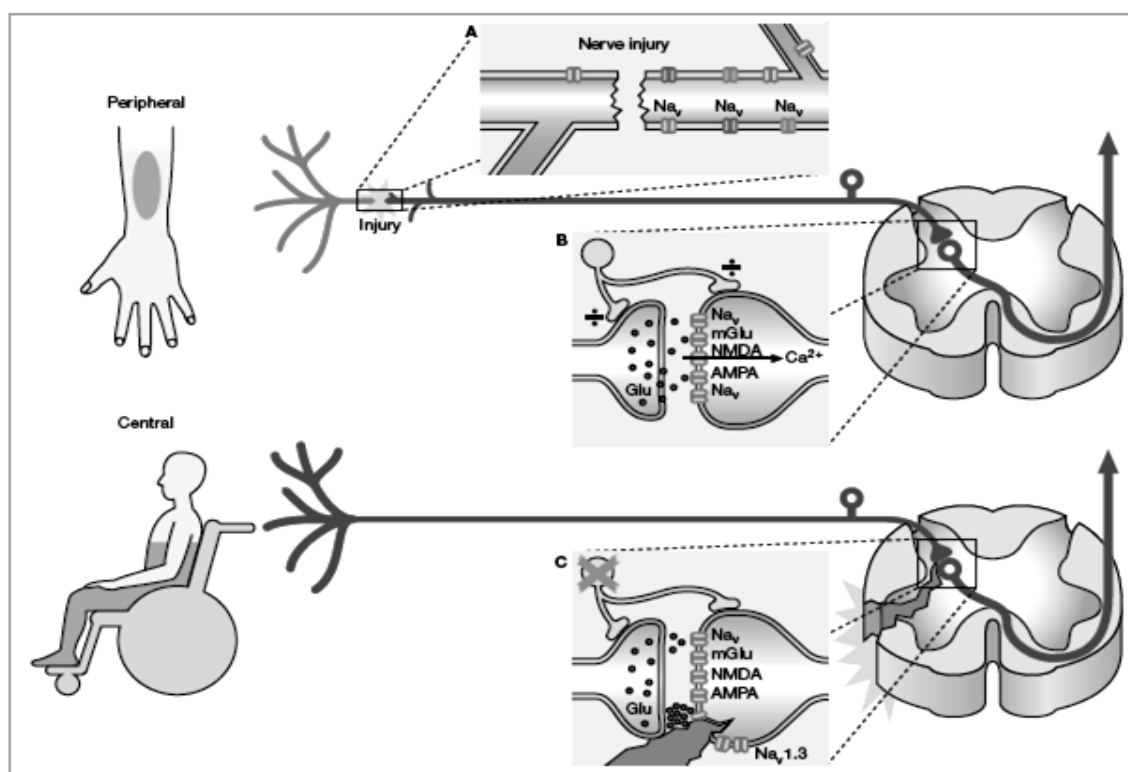
O aumento de entradas excitadoras a nível espinal produz sensibilização e fenómenos de plasticidade.³ No processo de sensibilização central e periférica, o excesso de glutamato libertado pelas terminações nervosas e a sua interação com receptores de glutamato,⁹ N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), kainato e receptores metabotrópicos, desencadeia alterações intracelulares (Figura 7).

Tabela 5: Receptores de glutamato

Receptores	Características
AMPA	Distribuição ampla no SNC, canal selectivo para Na ⁺ e K ⁺ .
NMDA	Distribuição ampla no SNC, canal selectivo para Ca ²⁺ , Na ⁺ e K ⁺ , em repouso é bloqueado pelo Mg ²⁺ , glicina necessária para sua activação.
Kainato	Distribuição limitada no SNC, canal selectivo de Na ⁺ e K ⁺ .
Metabotrópico	Distribuição limitada no SNC, mobiliza IP3 e aumenta Ca ²⁺ intracelular.

O sistema de transmissão espinal da dor está sob controlo inibitório contínuo, que se origina a partir de centros do tronco cerebral localizado na substância cinzenta periaquedutal e do locus ceruleus (estrutura do cérebro humano, localizado na massa cinzenta).²² No entanto, os efeitos inibitórios pode tornar-se mais fracos em pacientes com dor neuropática devido às alterações sofridas no processo de sensibilização central e periférica.

Figura 7: Sensibilização central e periférica.



Sensibilização central resultante de uma lesão do sistema central e periférico. Após a lesão do nervo periférico, aumenta a expressão de canais de sódio sobre superfícies aferentes primárias sensibilizadas gerando actividade espontânea e aumento de liberação de glutamato das terminações nervosas. Esse excesso de glutamato age sobre os receptores de glutamato, provocando alterações intracelulares. Após lesão do SNC (quadro C), os níveis de glutamato aumentam devido à actividade neuronal e perda de expressão do transportador de glutamato nas proximidades da lesão. A expressão dos receptores de glutamato também sofre alterações similares, resultando em mudanças da excitabilidade celular nas vias de transmissão central. Perda do efeito inibitório tônico (÷ no painel B) pelos neurónios contendo γ -aminobutírico e aumento da expressão de canais de sódio $Na_v1.3$ que contribui para o aumento da transmissão da dor.⁷

1.6.4. Reorganização estrutural

Os terminais centrais dos neurónios sensoriais nociceptivos terminam na lâmina mais superficial do corno dorsal. Em contraste, as fibras sensoriais de baixo limiar, activadas pela vibração, pressão, toque e movimento das articulações terminam na lâmina mais profunda do corno dorsal.¹⁹

Em 1990, dois artigos importantes demonstraram que após a lesão do nervo periférico, ocorre a formação de um brote. As fibras A β estendem-se da lâmina III até à lâmina II, uma área normalmente ocupada exclusivamente pelas fibras C, realizando sinapse com os neurónios desta região. Esta reorganização pode constituir uma explicação plausível para a alodínia tátil. Outro dado importante é a ocorrência de crescimento em redor dos neurónios da raiz dorsal, facto que comprova que eferentes simpáticos e neurónios sensoriais podem ter um funcionamento acoplado após a lesão.³³

Quando se secciona um nervo periférico, esta regeneração pode ser bem sucedida, brotando e alongando-se através do segmento distal do nervo periférico restabelecendo as ligações e funcionalidades com o alvo periférico. No entanto, se estas conexões forem bloqueadas, os axónios vão brotar, mas o neuroma formar-se-á no local da lesão originando actividade ectópica devido à alta sensibilidade da estrutura formada. Estas alterações degenerativas e regenerativas resultam numa reorganização estrutural altamente ordenada nas lâminas do corno dorsal da medula espinal, que podem modificar as informações sensoriais no sistema nervoso central.³⁴

1.6.5. Desinibição

Numa situação normal, existe um equilíbrio entre o fenómeno de excitabilidade e inibição. Porém, este balanço pode ser alterado pela presença de actividade ectópica e pela sensibilização central, contrariando o equilíbrio devido ao aumento da excitabilidade. Farmacologicamente, a perda do efeito inibitório mediado pelo GABA ou pela glicina, produz um padrão de hipersensibilidade à dor muito semelhante ao da dor neuropática com proeminente alodínia tátil. Além disso, o bloqueio do GABA recruta para a lâmina II fibras A β , normalmente ausentes neste local.³⁵

Capítulo 2

2. Impacto da dor neuropática

2.1. Impacto social e económico

A classificação fisiopatológica da dor divide-se em dor nociceptiva (devida a uma lesão tecidual continua sem dano no sistema nervoso central) e dor sem lesão tecidual activa (devida a um compromisso neurológico – dor neuropática ou de origem psicossocial – dor psicogénica).¹³ Temporalmente podemos definir a dor como aguda, cónica ou recidivante. Todos os tipos de dor comprometem o estado psicofísico do indivíduo com a consequente degradação da qualidade de vida.

A Organização Mundial de Saúde define a qualidade de vida como *“a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, valores e interesses”*.

A dor neuropática constitui um tipo de dor cónica que está amplamente descrita, mas permanece muitas vezes mascarada por outros tipos de dor, quiçá por subavaliação baseada na carência de conhecimento ou pelo facto de ser uma dor difusa, difícil de caracterizar.

“A dor crónica é um problema multidimensional, com uma complexidade biológica, psicológica e social que não cabe nos limites de uma só especialidade”.¹³

O impacto da dor neuropática no quotidiano do doente pode ser extremamente aflitivo. Alterações nos movimentos, perturbações do sono e da concentração, entre outras patologias emergentes do próprio processo doloroso como a depressão, são motivos com extrema importância para a deterioração da qualidade de vida e absentismo laboral. É portanto, um tipo de dor particularmente problemática pelo facto de ser crónica, de possuir uma etiologia díspar e não responder às terapêuticas analgésicas convencionais, constituindo para o doente e profissionais de saúde um verdadeiro “pesadelo”.

A privação do sono é deveras uma das mais problemáticas situações promovidas pela dor crónica.²⁸ Directamente relacionada com a diminuição do limiar da dor, a perturbação do sono desenvolve quadros agravados de ansiedade e depressão, que por sua vez alimentam um circuito de insónia – deficit psico-motor. Outras situações como diabetes e doenças cardíacas constituem alterações detectadas nos doentes com dor neuropática.

Economicamente, a dor neuropática também tem um impacto importante. Estima-se que os custos em saúde para estes doentes triplica comparativamente à população em geral. Além dos custos directos relacionados com a necessidade sucessiva de cuidados de saúde, dos

custos indirectos promovidos pela incapacidade laboral, existe ainda o facto de estarem presentes outras patologias que submergem da própria cronicidade, acarretando gastos acrescidos. Contudo, nem sempre o acesso a cuidados referenciados é fácil. Traduz-se num processo lento devido à necessidade de uma abordagem diferenciada, à falta de sensibilização, competências específicas e/ou formação do clínico de primeiro contacto, assim como da organização e coordenação dos serviços envolventes.²⁹

2.2. Epidemiologia da dor neuropática

A ausência de estudos epidemiológicos dificulta drasticamente a compreensão dos limites da dor neuropática. A abrangência dos quadros clínicos associados à lesão neuropática promovem estudos com incidências subvalorizadas, estimando valores relativamente baixos na população. Um estudo epidemiológico europeu realizado em 602 pacientes,³⁰ cuja média de idade foi de 62.9 anos, reporta que 78.7% dos pacientes sofrem de dor com intensidade moderada e intensa. O impacto laboral foi de 43%, perdendo uma média de 5,5 dias de trabalho no mês anterior. As causas mais frequentes englobavam a neuropatia diabética (23%), a neuralgia pós-herpética (14%), a neuralgia do trigêmeo (14%), a radiculopatia cervical (14%) e a neuropatia pós-traumática (12%).

Uma revisão epidemiológica realizada em 2008,³¹ avalia a prevalência das variantes periféricas e centrais da dor neuropática utilizando para tal, artigos recentes seleccionados da base de dados Medline, cujos dados se expressam na tabela 5.

Tabela 6: Prevalência da dor neuropática.³¹

Condição da dor neuropática	Prevalência
Neuropatia diabética	11% a 26%
Neuralgia pós-herpética	7% a 27%
Neuropatia relacionada com HIV	30% a 63%
Neuralgia do trigêmeo	Dados inadequados
Neuralgia do glossofaríngeo	Dados inadequados
Neuropatia do membro fantasma	53% a 85%
Radiculopatia cervical	Dados inadequados
Síndrome do túnel cárpico	2% a 16%
Dor após acidente vascular cerebral	8% a 11%
Dor neuropática central associada a esclerose múltipla	23% a 58%
Dor neuropática associada a lesão da medula espinal	10% a 80%

A neuropatia diabética, a neuralgia pós-herpética e a neuralgia do trigêmeo, devido à sua prevalência elevada são as condições mais estudadas. Apesar de podermos idealizar a situação

da dor neuropática através de dados mais concretos como os apresentados no estudo de Sadosky et. al, a etiologia e a variedade da dor provocam muitas oscilações nos valores de incidência.

Num estudo realizado em Portugal estima-se que 7% da população sofre de dor neuropática e que mais de 70% da população ignora o seu significado.¹²

Capítulo 3

3. O tratamento da dor neuropática

3.1. Linhas gerais de tratamento da dor neuropática

Tratar a dor neuropática é o alvo primordial deste estudo.

A intervenção farmacológica é essencial, constituindo a primeira linha de tratamento da dor. No entanto, outras técnicas não farmacológicas podem constituir uma mais valia como a fisioterapia, acupuntura, psicoterapia, cirurgia, entre outros.

O tratamento da dor variará de acordo com a origem e tipo de lesão. É necessário realizar um diagnóstico rigoroso que permita orientar a escolha terapêutica para aliviar o sofrimento do doente já que, actualmente não existe nenhuma terapêutica que previna ou cure a lesão nervosa. Portanto, reduzir a dor equilibrando os efeitos laterais do tratamento são os objectivos principais para o controlo da dor.

A dor neuropática é muitas vezes difícil de tratar, uma vez que é resistente a muitos medicamentos e/ou porque os efeitos adversos associados aos medicamentos eficazes são insuportáveis para o doente. Em linhas gerais, os fármacos usados para controlar a dor neuropática, encontram-se os antidepressivos, antiepilépticos (anticonvulsivantes), opiáceos e fármacos tópicos, como capsaicina e lidocaína. Muitas pessoas necessitam de tratamento com mais de um fármaco, mas a escolha correcta dos fármacos e a sequência óptima para a sua utilização, tem sido evidente.³²

3.2. Terapêutica farmacológica

Os antidepressivos e anticonvulsivantes constituem as classes de fármacos recomendadas como tratamento de primeira linha da dor neuropática. Com indicações totalmente diversas para o qual foram aprovados, hoje são essenciais para o tratamento de transtornos provocados pela dor neuropática. Diversos estudos retractam a eficácia destes fármacos sobre o controlo da despolarização neuronal, surgindo novas moléculas com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas.

Tabela 7: Tratamento farmacológico da dor neuropática

Classe de Fármacos	Fármacos
Antidepressivos Tricíclicos	Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trimipramina Lofepramina Clomipramina Doxepina Dosulepina
Antidepressivos inibidores selectivos da recaptação de serotonina	Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina
Antidepressivos inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina	Duloxetina Venlafaxina
Antiepilépticos/Anticonvulsivantes	Carbamazepina Gabapentina Lamotrigina Oxcarbazepina Fenitoína Pregabalina Ácido valproico Topiramato
Analgésicos Opióides	Buprenorfina Codeína Dihidrocodeína Fentanilo Morfina Oxicodona Tramadol Metadona Levorfanol
Fármacos Tópicos	Capsaicina Lidocaína
Outras opções terapêuticas : Canabinóides Antiespasmódicos Agonistas α_2 -adrenérgicos	Baclofeno Clonidina

3.2.1. Fármacos Antidepressivos

Os fármacos antidepressivos tem como principal função o tratamento da depressão mediante a actuação sobre neurotransmissores como a noradrenalina e serotonina. Dentro deste grupo podemos encontrar fármacos que inibem ambos neurotransmissores denominados antidepressivos tricíclicos e que constituem o grupo de antidepressivos mais utilizados no tratamento da dor neuropática, fármacos que inibem selectivamente um dos neurotransmissores e fármacos específicos que inibem a biotransformação das aminas. A sua eficácia é evidente em vários estudos, principalmente em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e

dor central, tendo a vantagem de necessitar um período de tempo e doses inferiores aos requeridos para o tratamento da depressão.³⁸

Antidepressivos Tricíclicos

A utilização de antidepressivos tricíclicos na dor neuropática teve um aumento progressivo devido a que muitos pacientes expressassem sintomas depressivos concomitantemente com transtornos dolorosos, cujas manifestações análogas como perturbações do sono, fadiga, cefaleia, transtornos gastrointestinais, etc., melhoravam face à utilização destes fármacos.³

Os antidepressivos tricíclicos possuem eficácia comprovada no tratamento da dor neuropática, mas o mecanismo concreto pelo qual proporcionam analgesia é independente da acção antidepressiva e não se encontra totalmente definido. Contudo, o bloqueio da recaptação de noradrenalina e serotonina a nível presináptico limitando a hiperalgesia induzida pelos agonistas do N-metil-D-aspartato, o bloqueio de canais de sódio que permite a estabilização dos nervos a nível periférico e modulação da hiperexcitabilidade neuronal a nível central, a estimulação de receptores opióides μ apesar da sua fraca afinidade, a acção anti-histamínica sobre os receptores H_1 e H_2 que pode resultar analgésica e o bloqueio de receptores α que poderá eliminar a dor mantida pela estimulação noradrenérgica nos nervos lesionados são possíveis explicações para a sua eficácia no síndrome doloroso.^{3,36,37,38} Com mais expressão neste grupo encontram-se aminas terciárias como a amitriptilina e imipramina e aminas secundárias como a nortriptilina e desipramina.

Os antidepressivos tricíclicos antagonizam receptores colinérgicos e muscarínicos, pelo que os seus efeitos secundários incluem sedação, confusão, ansiedade, efeitos anticolinérgicos como boca seca, aumento da pressão intra-ocular, obstipação e retenção urinária. A nível cardíaco podem provocar hipotensão postural e retardar a condução cardíaca, limitando o seu uso em doentes com distúrbios na condução ou que tenham sofrido enfarte. Tendo em conta que são fármacos muitas vezes administrados em associação (com outros analgésicos), as suas reacções adversas podem resultar da polimedicação.

Amitriptilina

A amitriptilina possui uma estrutura de amina terciária tricíclica derivada do dibenzocicloheptano. O seu mecanismo é impreciso, porém sabe-se que não é inibidor da monoaminoxidase e não age primordialmente por estimulação do sistema nervoso central. A sua acção resulta do bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina. A sua eficácia é evidente no tratamento de numerosos síndromes dolorosos como neuralgia do trigémeo, neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, etc. O seu efeito antidepressivo pode demorar 2 a

3 semanas a manifestar-se apesar de que a inibição é imediata. O efeito analgésico pode ocorrer antes.

Reacções adversas: As reacções frequentes são sedação, efeitos anticolinérgicos como boca seca, obstipação, retenção urinária, visão turva, glaucoma. Ocasionalmente pode provocar sonolência, hipotensão ortostática, arritmia, taquicardia sobretudo em idosos, prolongação dos intervalos QT e QRS, aumento de peso e raramente confusão, alucinações, convulsões, etc.

Farmacocinética: Após a administração oral é rapidamente absorvida e metabolizada. Alcança a concentração plasmática máxima em 2 a 12 horas. Metaboliza-se a nível hepático originando um metabolito activo, a nortriptilina. A sua eliminação é essencialmente renal e tem uma semi-vida média de 15 horas.

Nortriptilina

Metabolito activo da amitriptilina. Trata-se de uma amina secundária (metabolito N-desmetilado), sendo mais potente na inibição da recaptção de noradrenalina do que as aminas terciárias, inibindo também a recaptção de serotonina. Possui efeitos laterais menos anticolinérgicos e sedativos que as aminas terciárias, pelo que o seu uso torna-se mais seguro na população geriátrica. Tal como a amitriptilina, as suas indicações no tratamento da dor crónica são amplas.

Reacções adversas: As reacções são menores que as aminas terciárias mas análogas ao grupo a que pertencem. Estão diminuídas sobretudo as reacções cardiovasculares.

Farmacocinética: Boa absorção via oral, com picos de concentração plasmática entre as 7-9 horas após a administração oral. Tem alta afinidade por proteínas plasmáticas, sofrendo metabolismo hepático como os outros antidepressivos tricíclicos. A sua eliminação é maioritariamente renal, tendo uma semi-vida que varia entre as 16 e 90 horas.

Imipramina

Antidepressivo tricíclico derivado da dibenzapina, pertencente ao grupo das aminas terciárias. Actua inibindo principalmente a recaptção de noradrenalina apesar de também sensibilizar receptores pós-sinápticos serotoninérgicos sobretudo quando utilizada em tratamentos prolongados. Tem efeitos sedativos e anticolinérgicos menores que a amitriptilina. O início de acção pode ser longo (8 semanas em alguns indivíduos), podendo ter efeito mais célere quando se pretende analgesia.

Reacções adversas: São comuns as reacções resultantes do efeito anticolinérgico características dos antidepressivos tricíclicos, fadiga, sonolência, perturbações do sono, ansiedade, agitação, etc. Produz menos hipotensão ortostática e sedação que a amitriptilina.

Farmacocinética: Tem rápida absorção por via oral, com biodisponibilidade de aproximadamente 43%. Alcança a concentração plasmática máxima em 1 a 2 horas após administração oral. Exclusivamente metabolizada pelo fígado, sendo a via metabólica realizada por varias isoenzimas CYP (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9), dando origem a metabolitos como a desipramina (metabolito activo). A sua excreção é maioritariamente renal e possui uma semi-vida de 8 a 20 horas.

Desipramina

É o metabolito activo da imipramina. Trata-se de uma amina secundaria com acção na inibição da recaptção de noradrenalina relativamente puro. Como reacções adversas típicas estão tonturas, sonolência, náuseas, dor de cabeça, ansiedade, palpitações, tendo o efeito sedante, anticolinérgico e anti-histamínico inferior as antidepressivos tricíclicos clássicos.

Clomipramina

Antidepressivo que inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina pelos neurónios pré-ganglionares. O seu efeito sobre a recaptção de serotonina é mais relevante. Também tem efeito inibitório sobre receptores adrenérgicos α_1 e propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas.

Reacções adversas: xerostomia, hipersudorése, obstipação, perturbações da acomodação visual, visão desfocada, perturbações da micção, afrontamentos e midriase são os mais comuns.

Farmacocinética: Boa absorção via oral, sofrendo metabolismo de primeira passagem hepática por N-desmetilação, o que reduz a sua biodisponibilidade num 50%. Une-se a proteínas plasmáticas aproximadamente em 98% e tem uma semi-vida de 21 horas. Dois terços são eliminados pela urina e um terço é eliminado nas fezes.

Trimipramina

Antidepressivo imipramínico com efeito inibidor não selectivo sobre a recaptção de noradrenalina e em menor grau de serotonina a nível pré-sináptico. Tal como os outros antidepressivos não selectivos da classe, possui actividade anticolinérgica, anti-histamínica e adrenérgica (receptores α_1).

Reacções adversas: Efeitos anticolinérgicos como secura de boca, retenção urinaria, suores, midriase, aumento da frequência cardíaca, etc. Sonolência, sedação, tremores, confusão, são reacções comuns a nível do sistema nervoso central.

Farmacocinética: Passa a barreira hemato-encefálica, para o leite materno e placenta. Tem uma união a proteínas plasmáticas de 95% e sobre uma importante metabolização hepática. A semi-vida é de 24 horas e a eliminação é maioritariamente via urinária.

Dosulepina

Inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, com maior expressão na noradrenalina. Também inibe a recaptação neuronal de dopamina.

Reacções adversas: Reacções comuns são a xerostomia, obstipação, sudção, sonolência, hipotensão ortostática, tremuras e erupções cutâneas.

Farmacocinética: É extensamente metabolizada no fígado e após 9 horas da administração é possível encontrar 56% do fármaco em urina e 15% nas fezes. Tem uma semi-vida de 51 horas, sendo uma vantagem devido à possibilidade de uma única administração diária.

Inibidores selectivos da recaptação de neurotransmissores

Dentro dos fármacos inibidores selectivos da recaptação de neurotransmissores, encontramos os que são selectivos para a noradrenalina como a maprotilina, os selectivos da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, etc.) e os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina). Evidências indicam que os agentes com mecanismos mistos, como os antidepressivos tricíclicos, são mais eficazes do que os inibidores selectivos da recaptação de serotonina. Porém, os inibidores selectivos da recaptação de serotonina possuem melhor tolerância comparativamente com os antidepressivos clássicos devido à menor incidência de efeitos secundários e de interações com outras substâncias. Das reacções adversas resultantes do tratamento com inibidores selectivos descreve-se diarreia, náuseas, cefaleia, ansiedade, bradicardia, hipotensão, urticária, confusão, alucinações, alterações visuais, etc.

I. Inibidores selectivos da recaptação de serotonina

Paroxetina

Potente antidepressivo selectivo da recaptação de serotonina nas terminações nervosas pré-sinápticas, com uma estrutura química fenilpiperidínica, totalmente diferente dos restantes antidepressivos. Os seus metabolitos principais são produto da oxidação e metilação, praticamente ausentes de acção terapêutica, sofrendo rápida eliminação pelo que a sua probabilidade de contribuírem para a actividade farmacológica é nula.

Reacções adversas: Alterações digestivas como náuseas, obstipação, boca seca. A nível neurológico pode provocar cefaleia, tremores, tonturas e raramente convulsões. Reacções psicológicas/psiquiátricas como sonolência, insónia, astenia.

Farmacocinética: Tem boa absorção no tracto gastrointestinal, apesar de sofrer metabolização hepática intensa (95%). A sua biodisponibilidade oral é aproximadamente 50%, atingindo-se níveis plasmáticos estáveis em 7 a 14 dias. A sua união a proteínas plasmáticas é elevada e tem uma semi-vida de 21 horas, podendo chegar a 36 horas em idosos e doentes com insuficiência hepática grave.

Sertralina

Inibidor selectivo da recaptação de serotonina, com débil efeito sobre a recaptação neuronal de noradrenalina. Estudos *in vitro* demonstraram que a sertralina não apresenta afinidade específica por receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2 ou beta), receptores muscarínicos (colinérgicos), receptores GABA, receptores dopaminérgicos, receptores histaminérgicos, receptores serotoninérgicos (5HT1A, 5HT1B, 5HT2), receptores benzodiazepínicos e não inibe a monoaminooxidase (MAO).

Reacções adversas: A sertralina pode causar sonolência, tonturas, tremor das extremidades superiores, diarreia, náuseas, vómitos, dispepsia, visão turva, rash cutâneo inespecífico, etc.

Farmacocinética: Possui boa absorção após administração oral. A sua união a proteínas plasmática é extensa (98%) e sofre metabolismo hepático intenso originando maioritariamente o metabolito denominado N- desmetilsertralina. Com uma dose diária entre 50 e 200mg, durante um período de 14 dias, o pico da concentração plasmática foi atingido cerca das 4,5 e 8,4 horas após a administração. Tem uma semi-vida entre as 22 e 36 horas e é excretada nas fezes e urina em partes iguais.

Fluoxetina

A fluoxetina tem a capacidade de inibir a proteína responsável pela recaptação de serotonina pelo neurónio pré-sináptico, o que aumenta a quantidade de serotonina disponível na sinapse, promovendo um aumento global da neurotransmissão serotoninérgica no sistema nervoso central.

Reacções adversas: A nível digestivo pode causar diarreia, náusea, vómitos, disfagia, dispepsia e perturbações do paladar e xerostomia. Cefaleias, alterações do sono, tonturas, anorexia, fadiga são reacções típicas do foro psicológico. Outras reacções como hipersensibilidade, retenção urinária, etc.

Farmacocinética: Praticamente absorvida na totalidade após administração oral. O efeito de primeira passagem a nível hepático traduz-se numa biodisponibilidade por via oral inferior a

90%, gerando um metabolito primário activo, a norfluoxetina. Tem um volume de distribuição amplo, sendo o fármaco com maior volume de distribuição dentro do grupo dos inibidores selectivos da recaptção de serotonina. A concentração plasmática máxima atinge-se entre as 6 e 8 horas. Une-se cerca de 95% a proteínas plasmáticas, tem uma semi-vida de 4 a 6 dias e o seu metabolito activo de 4 a 16 dias. É excretada maioritariamente através da urina.

Citalopram

Possui uma estrutura química diferente aos antidepressivos do grupo, mas apresenta uma efectividade similar à fluoxetina e sertralina, demonstrado inclusivamente em alguns estudos, melhor tolerabilidade que a fluoxetina. Este potencia o efeito da serotonina no sistema nervoso central, pensando-se que o seu mecanismo de acção incide na inibição da recaptção de serotonina na membrana do neurónio. Tem fraca afinidade por recptores histamínicos, colinérgicos e adrenérgicos, carecendo também de efeito sobre a monoaminoxidase.

Reacções adversas: Sonolência, fadiga, insónia, náuseas, vómitos, xerostomia, tonturas e agitação são as reacções mais comuns. Ansiedade, diarreia, diaforese, transtornos da libido, mialgia, entre outras são reacções menos frequentes.

Farmacocinética: Absorve-se bem pelo tracto gastrointestinal, com uma biodisponibilidade de 80% depois da toma única. Atinge a concentração plasmática máxima às 4 horas de administração, atingindo um equilíbrio ao fim de uma semana. Tem uma união a proteínas plasmáticas de 80%. Sofre metabolização héptica por N-desmetilação, excretando-se 30% por via renal, com uma semi-vida de eliminação de 35 horas.

II. Inibidores selectivos da recaptção de noradrenalina e serotonina

Venlafaxina

A venlafaxina e o seu metabolito O-desmetilvenlafaxina, são inibidores potentes da recaptção neuronal da serotonina e da noradrenalina e inibidores fracos da recaptção da dopamina. *In vitro* não apresenta afinidade significativa por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou alfa1-adrenérgicos. Também carece de actividade inibitória sobre a monoaminoxidase.

Reacções adversas: Os efeitos laterais colinérgicos e adrenérgicos são mínimos devido à fraca afinidade. A venlafaxina pode causar reacções como astenia, fadiga, náuseas, vómitos, obstipação, hipertensão, vasodilatação (rubor), aumento de colesterol, perda de peso, tonturas, diminuição da libido, boca seca, perturbações do sono, sedação, tremor, sudção (suores nocturnos), midriase, alterações visuais, etc.

Farmacocinética: A absorção da venlafaxina é ampla (92%), sendo metabolizada no fígado e originando um único metabolito principal, a O-desmetilvenlafaxina. A sua principal via de eliminação e dos metabolitos é a excreção renal. Tem uma união a proteínas plasmáticas entre 27 e 30%. A concentração plasmática em equilíbrio atingiu-se aos 3 dias da terapêutica com doses múltiplas.

Duloxetina

A duloxetina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina, com fraca acção inibitória na recaptção de dopamina. Não possui afinidade evidente pelos receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. A duloxetina aumenta os níveis extracelulares de serotonina e noradrenalina em várias zonas do cérebro. Tem uma acção clinicamente comprovada na normalização do umbral da dor em vários modelos pré-clínicos da dor neuropática. Este efeito pode ser explicado pela potenciação dos tractos descendentes inibitórios da dor no sistema nervoso central.

Reacções adversas: Náuseas, boca seca, obstipação, diarreia, vómitos, perda de peso, fadiga, tonturas, sonolência, tremor, sudção, visão turva, insónia, ansiedade, aumento da pressão arterial, etc.

Farmacocinética: Após administração oral, a duloxetina tem óptima absorção, alcançando concentrações plasmáticas máximas 6 horas depois da toma. A biodisponibilidade varia entre 32 e 80%, com uma união a proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. Tem metabolização hepática intensa, com excreção maioritariamente renal. Atinge a concentração máxima em 6 a 10 horas e a sua semi-vida oscila entre 8 e 17 horas (média 12 horas).

3.2.2. Fármacos Antiepilépticos ou Anticonvulsivantes

A presença de actividade ectópica e consequentes descargas parciais ou generalizadas no sistema nervoso central dá origem à manifestação clínica denominada epilepsia, sendo uma das características a convulsão.

O conhecimento e desenvolvimento de novas moléculas permitiu uma aplicação mais segura de fármacos antiepilépticos no tratamento da dor neuropática. Os primeiros antiepilépticos (antiepilépticos clássicos) como a fenitoína foram utilizados por primeira vez na década de 40 para tratamento da nevralgia do trigémeo e posteriormente polineuropatia diabética.³⁹ O efeito analgésico da carbamazepina foi destacado na década de 60. Actualmente, a utilização de fenitoína é infrequente, enquanto que a utilização de carbamazepina ainda se mantém activa no tratamento da neuralgia do trigémeo e neuropatia diabética.^{3,38} As novas moléculas (antiepilépticos de nova geração) têm um perfil mais vantajoso relativamente aos antiepilépticos clássicos, tanto pela tolerabilidade como pelas interacções farmacológicas mais controladas. A sua acção reside na estabilização da membrana neuronal ao diminuir as

descargas ectópicas nos nervos lesionados, mediante mecanismos variados de acordo com o tipo de fármaco. Em linhas gerais, os antiepilépticos facilitam a neurotransmissão inibitória (GABA), diminuem a neurotransmissão excitatória (glutamato) e modulação dos canais iónicos existentes na membrana neuronal (bloqueio de canais de sódio e cálcio e activação de canais de potássio).

Antiepilépticos clássicos

Carbamazepina

A carbamazepina foi descoberta em 1953 pelo químico Walter Schindler e em 1962 foi introduzida no mercado para o tratamento da nevralgia do trigémeo e como anticonvulsivante. Trata-se de uma molécula sintética quimicamente relacionada com os antidepressivos tricíclicos, cujo mecanismo de acção não está totalmente esclarecido. A sua acção incide no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, inibindo as descargas neuronais repetitivas e a propagação sináptica de impulsos excitatórios em neurónios despolarizados. A dose de carbamazepina deve ser ajustada a cada paciente e dividida em 3 a 4 tomas diárias. Regimes com menos tomas podem gerar flutuações na concentração plasmática e acarretar efeitos secundários.

Reacções adversas: sonolência, ataxia, tonturas, náuseas, fadiga, reacções dermatológicas são as reacções mais comuns do tratamento com carbamazepina. Alterações hematológicas como anemia aplásica, leucopénia, trombocitopénia. Outras reacções como elevação da fosfatase alcalina, icterícia, hipertensão, retenção hídrica, edema, etc. Uma avaliação inicial da função hepática e hematológica deve ser realizada.

Farmacocinética: a absorção da carbamazepina por via oral é lenta e imprevisível. O seu pico de concentração plasmática ocorre 4 a 12 horas após a administração oral. Liga-se a proteínas plasmáticas moderadamente. A semi-vida plasmática é de aproximadamente 14 horas. Tem metabolização hepática, cuja via metabólica principal é a oxidação pelo citocromo P450 e excreção urinária.

Fenitoína

A fenitoína é um antiepiléptico potente sem efeito sedativo. Quimicamente possui uma estrutura de difenilhidantoína. Actua bloqueando os potenciais de acção provocada pela despolarização sustida nos neurónios. Este efeito produz uma alteração na condução mediada pelo sódio, cálcio e potássio, assim como nos neurotransmissores noradrenalina, acetilcolina e ácido gama-aminobutírico.

Reacções adversas: Reacções de hipersensibilidade como lúpus eritematoso, efeitos locais como erupções cutâneas, efeitos neurológicos como ataxia, coordenação diminuída, confusão mental, efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos, obstipação, efeitos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia, efeitos sobre o tecido conjuntivo como hiperplasia gengival, etc.

Farmacocinética: Tem uma absorção lenta (3 a 12 horas) após administração oral, possuindo uma biodisponibilidade de 95%. Atinge a concentração plasmática máxima às 12 horas e une-se a proteínas plasmáticas aproximadamente 90%. Tem ampla distribuição e metaboliza-se intensamente pelo fígado (sistema enzimático P450) originando compostos inactivos. A sua semi-vida é varia de 6 a 12 horas e tem eliminação renal.

Ácido Valpróico

É um ácido carboxílico denominado ácido 2-propilpentanóico e dissocia-se no ião valproato no tracto gastrointestinal. O seu mecanismo de acção ainda não está totalmente reconhecido contudo, a sua actividade parece estar associada ao aumento dos níveis do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) a nível cerebral. Inibe as enzimas que catalisam o neurotransmissor e bloqueiam a sua recaptação. A acção inibitória sobre os canais de sódio voltagem-dependentes é uma especulação do mecanismo de acção do ácido valpróico.

Reacções adversas: Os efeitos mais frequentes incluem náuseas, vômitos, indigestão, obstipação, diarreia, trombocitopenia, leucopenia, alucinações, ataxia, cefaleias, tonturas, sonolência, tremor, etc.

Farmacocinética: Após a administração oral tem uma rápida absorção e praticamente 100% de biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas máximas atingem-se entre 1 e 4 horas, apesar de ser necessário vários dias para que o fármaco exerça o seu efeito terapêutico máximo. Tem ampla distribuição e pode chegar a 90% a sua união a proteínas plasmáticas. A sua metabolização dá origem a pelo menos 10 metabolitos, dos quais um deles é tão activo como o ácido valproico. A sua semi-vida é de 6 a 16 horas e a eliminação é por via renal.

Antiepilépticos de nova geração

Gabapentina

Trata-se de um derivado do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico. Não actua sobre os receptores gabaérgicos, não se converte nem metaboliza o ácido gama-aminobutírico, não funciona como antagonista GABA, nem é um inibidor da recaptação deste neurotransmissor.

Não possui afinidade por receptores benzodiazepínicos, receptores de glutamato, de N-metil-D-aspartato (NMDA), de kainato, α_1 , α_2 ou beta-adrenérgicos, adenosina A1 e A2, colinérgicos, muscarínicos, nicotínicos, dopaminérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, opiáceos, canabinoides. Também não actua sobre os canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes nem na recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina. O mecanismo de acção pelo qual promove analgesia não é exacto porém, pensa-se que actua por modulação de neurotransmissores aumento os níveis de ácido gama-aminobutírico no sistema nervoso central e diminuindo os níveis de glutamato. Mais recentemente foi proposto um mecanismo inovador, o bloqueio de canais de cálcio voltagem-dependentes mediante a união da gabapentina à subunidade proteica do canal ($\alpha_2\delta$).

Reacções adversas: As reacções mais comuns são tonturas, sonolência, ataxia, fadiga, vertigem, cefaleias, edema periférico, transtornos gastrointestinais, nistagmo, etc. A gabapentina é um fármaco bem tolerado e bastante seguro, com baixa incidência de reacções adversas.

Farmacocinética: A gabapentina absorve-se no tracto gastrointestinal após a administração oral e não sofre metabolização. A sua união a proteínas plasmáticas é mínima, pelo que a interacção com outros fármacos com extensa união a proteínas plasmáticas é reduzida. Após a administração oral o pico da concentração plasmática atinge-se em 2 a 3 horas. A semi-vida de 5 a 7 horas e a eliminação da gabapentina é feita por via renal de forma linear ao clearance de creatinina.

Pregabalina

A pregabalina é um análogo do ácido gama-aminobutírico. O mecanismo de acção reside na capacidade de unir-se à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central, cuja afinidade aparenta superior à da gabapentina. Contudo, parte do mecanismo mantém-se incógnito já que não interage com receptores GABA-A e B, nem afecta a recaptação do GABA. Em modelos animais a pregabalina apresenta uma actividade hiperalgésica e anti-alodínica quatro vezes superior à gabapentina. Ambas modulam a libertação de neuropeptídeos sensoriais como a substância P e o gene relacionado com a calcitonina - CGRP), diminuindo a excitabilidade neuronal.

Reacções adversas: Tonturas, sonolência, edema periférico, confusão, aumento do apetite, anorexia, neutropénia, cefaleia, fadiga, etc. Os efeitos são dependentes da dose e desaparecem após a diminuição ou suspensão do fármaco.

Farmacocinética: Tem uma farmacocinética linear tal como a gabapentina, com rápida absorção no tracto gastrointestinal, atingindo concentrações máximas uma hora após a toma oral. Tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 90% e uma semi-vida de 6,3 horas. A eliminação é feita pela urina praticamente inalterada (98%).

Lamotrigina

Trata-se de um anticonvulsivante totalmente diferente das moléculas existentes no grupo, possuindo uma estrutura química de feniltriazina. Alguns estudos referem como mecanismo de acção da lamotrigina o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes o que promove a estabilização das membranas neuronais. Por outro lado a lamotrigina apresenta um fraco efeito inibitório sobre os receptores de serotonina (5-HT₃) e não se fixa a receptores de adenosina A₁ e A₂, adrenérgicos α_1 e α_2 , dopaminérgicos D₁ e D₂, gabaérgicos A e B, histaminérgicos H₁, opióides kappa, muscarínicos ou serotoninérgicos 5-HT₂. Também não é inibidor da recaptação de noradrenalina, dopamina ou serotonina.

Reacções adversas: Os efeitos frequentes do tratamento com lamotrigina são sonolência, tonturas, vertigem, visão turva, náuseas, vômitos, cefaleias, diplopia, etc. A aparição de rash cutâneo é uma causa frequente de interrupção do tratamento.

Farmacocinética: Após a administração oral, a absorção é rápida e completa (biodisponibilidade aproximadamente 98%). A concentração plasmática máxima atinge-se entre 1,4 e 2,3 horas. Tem baixa afinidade por proteínas plasmáticas e metaboliza-se no fígado. Aproximadamente 70% da dose é excretada via renal, ascendendo até 90% os metabolitos.

Topiramato

O mecanismo de acção do topiramato é variado. Em primeiro lugar, o topiramato bloqueia canais de sódio, reduzindo a duração e número de descargas anormais. Em segundo lugar, produz um aumento da actividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) que interage com receptores GABA não benzodiazepínicos e receptores AMPA/kainato glutamato pelo que inibe a transmissão excitatória. O topiramato não possui qualquer efeito sobre receptores NMDA. Apesar de possuir uma acção inibitória débil sobre a anidrase carbónica, esse efeito não parece influenciar a sua acção anticonvulsivante.

Reacções adversas: Reacções típicas são sonolência, ataxia, tonturas, fadiga, alterações psicomotoras, nistagmo, parestesias, tromboembolia venosa, anorexia, depressão, tremores, alterações do paladar, cálculos renais devido á inibição da anidrase carbónica, confusão, diplopia, perda de peso, etc.

Farmacocinética: Tem boa absorção via oral, produzindo o pico da concentração plasmática ao fim de 2 horas após a administração e uma biodisponibilidade de 80%. Tem uma fraca união a proteínas plasmáticas e sofre uma fraca metabolização, excretando-se via renal. A sua semi-vida é de aproximadamente 21 horas.

Tabela 8: Mecanismos de acção dos antiepilépticos

Fármacos		Modulação de canais iônicos		Potenciação do efeito inibitório (GABA)				Redução da excitação neuronal	
		Bloqueio canais de Na ⁺	Bloqueio canais de Ca ²⁺	Estimulação da síntese de GABA	Aumento da liberação de GABA	Agonistas receptores GABA	Inibição da captação de GABA	Inibição do metabolismo do GABA	Antagonistas dos receptores de Glutamato
Clássicos	Carbamazepina	●							
	Fenitoína	●							
	Ácido Valpróico	●	●	●		●		●	
	Fenobarbital					●			
	Etosuximida		●						
Nova geração	Gabapentina			●	●			●	
	Pregabalina		●						
	Lamotrigina	●	●						
	Felbamato	●	●						●
	Topiramato	●	●						●
	Vigabatrina							●	
	Tiagabina						●		
	Oxcarbazepina	●							
	Zonisamida	●	●						

3.2.3. Opióides

O registo dos opióides no tratamento da dor é evidentemente positivo. A sua utilização remonta à milénios, com grande expressão e benefício no alívio dos síndromes dolorosos. Se incidirmos na dor neuropática, os opióides são uma linha de tratamento sobretudo para a neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética.⁴⁰ Porém, contrapondo-se ao benefício clínico demonstrado, encontram-se as reacções adversas que muitas vezes resultam na descontinuação da terapêutica. Dentro dos eventos laterais dos opióides são frequentes a obstipação, náuseas, tonturas, sonolência, prurido, vômitos, cefaleias, boca seca e diaforese. A possibilidade de ocorrência de depressão respiratória é considerada um risco potencial, contudo trata-se de uma reacção rara face a um tratamento racional. Perante a possibilidade de dependência e alteração do padrão comportamental, a utilização de opióides com o objectivo de “abuso” para proporcionar alteração psíquicas, constitui um receio para a sua prescrição. No entanto, a evidencia demonstra que perante o uso adequado dos fármacos opióides estas situações são invulgares.

“Os opióides são os analgésicos mais potentes, mas a política, os prejuízos e a nossa ignorância impedem a prescrição óptima. O que sucede quando os opióides se administram a alguém com dor é diferente ao que sucede quando se usam em alguém que não padece de dor. O uso clínico dos opióides não cria adictos e as restrições de uso prejudicam os pacientes”.

McQuay, 2001

Classificação dos receptores opióides

Actualmente existem identificados receptores com localização e acções diversas. Inicialmente foram isolados três tipos de receptores opióides: μ , receptor activado pela morfina e que promove a analgesia supraespinal, depressão respiratória, bradicardia, miose, dependência física, diminuição da motilidade intestinal, euforia, sedação e hipotermia (efeitos agonistas típicos); κ , receptor activado por pela ketaciclazocina e que produz analgesia espinal, sedação, miose e depressão dos reflexos flexores e receptor δ , activado por N-alilnormetazocina ou SKF 10047, mediando a disforia, alucinações, midriase, taquicardia e activação respiratória.

Os receptores μ e δ localizam-se na medula espinal, nas terminações das fibras nociceptivas C e A δ e na substância gelatinosa nas lâminas I e II de Rexed da medula espinal.³ A maioria destes receptores localizam-se a nível pré-sináptico.

Tabela 9: Classificação dos receptores opióides.

	μ	κ	δ
Localização	Sistema nervoso central Tálamo Medula espinal	Sistema límbico Sistema nervoso central Medula espinal	Sistema nervoso central
Analgesia	Supraespinal Espinal	Espinal	
Efeitos adversos	Depressão respiratória Euforia Sedação Dependência física Diminuição da motilidade intestinal Bradicardia Miose Hipotermia	Depressão respiratória Sedação Disforia Miose Depressão dos reflexos flexores Dependência	Disforia Midriase Alucinações Taquicardia Activação respiratória Efeitos secundários Psicomiméticos

Mecanismo de acção dos opióides

De uma forma simplista, a acção dos opióides pode explicar-se segundo a sua actividade intracelular e lugares do organismo onde actuam. A localização dos receptores μ , κ e δ é transmembranar, acoplando-se a proteínas G, sobretudo G_i/G_o , segundo a localização neuronal do receptor. Após esta união produz-se a activação e libertação de um fragmento da proteína G que promove a inibição da actividade da enzima adenilato ciclase (AC), com a conseguinte redução do adenosil monofosfato cíclico (AMPc). Este processo dá lugar a alterações como a diminuição da libertação de neurotransmissores pela diminuição da entrada de cálcio por canais voltagem-dependentes nas terminações presinápticas dos neurónios primários que conduzem os sinais nociceptivos e activação de canais de potássio nos neurónios pós-sinápticos das vias de condução da dor que promovem a hiperpolarização.

Classificação dos agonistas opióides

Os fármacos agonistas são aqueles que tem afinidade para unir-se aos seus receptores. Quando se estabelece esta união, ocorre uma serie de reacções que geram um determinado efeito (actividade intrínseca). Os fármacos antagonistas tem capacidade de unir-se aos seus receptores mas carecem de actividade intrínseca. Dentro da classe dos opióides encontramos moléculas agonistas puras (agonistas preferenciais, com máxima actividade intrínseca e em muitas vezes são selectivos de receptores μ), agonistas-antagonistas misto (actúam sobre mais de um receptor opióide, sendo agonistas do receptor κ e agonistas parciais ou antagonistas do receptor μ), agonistas parciais (opióides que actúam sobre receptores α com actividade intrínseca inferior aos agonistas puro, com possibilidade de se comportarem como antagonistas) e antagonistas puros (possuem afinidade pelo receptor mas não tem actividade intrínseca).

Tabela 10: Classificação dos fármacos opiáceos.

Opióides	
Agonistas Puros	Morfina, Codeína, Hidromorfona, Levorfanol, Oxycodona, Fentanilo, Alfentanilo, Subfentanilo, Meperidina, Propoxifeno, Metadona, Heroína
Agonistas-Antagonistas	Pentazocina, Nalorfina, Butorfanol
Agonistas Parciais	Buprenorfina
Antagonistas Puros	Naloxona, Naltrexona, Dinorfina

Fármacos opióides

Morfina

Alcaloide obtido da planta *Papaver somniferum*. Trata-se de um potente agonista dos receptores opióides μ , cujo mecanismo se baseia no sistema opióide - proteína G descrito anteriormente e que inclui a diminuição do AMPc intracelular, pela inibição da adenilato ciclase (AC), enzima que modula a libertação de neurotransmissores nociceptivos como a substância P, o GABA e a dopamina.

Reacções adversas: Apesar da possibilidade de adição dos agonistas opiáceos, o risco real de ocorrência é muito baixo, mesmo em tratamentos prolongados. No entanto, pode ocorrer dependência física reflectindo-se o síndrome de abstinência caracterizado por náuseas, vómitos, diarreia, tosse, rinorreia, espasmos musculares e abdominais, sufoco e piloerecção. Também pode aumentar a temperatura corporal e a frequência respiratória, taquicardia e aumento da pressão arterial. Outras reacções comuns aos opiáceos são a depressão respiratória, alterações digestivas, boca seca, etc.

Farmacocinética: O sulfato de morfina administra-se via oral, parenteral, intratecal, epidural e rectal. Quando se administra via oral, tem uma potencia de 16 a 33% da que se observa quando administrada via intravenosa. Esta diminuição deve-se à metabolização hepática sofrida pela morfina. Tem uma boa absorção intestinal e por via rectal é ainda mais rápida. Após a administração oral os efeitos analgésicos alcançam-se aos 60 minutos, via rectal aos 20-40 minutos, via subcutânea ou intramuscular aos 50-90 minutos e via intravenosa aos 20 minutos. A sua semi-vida é de 1.5 a 2 horas e a sua metabolização é fundamentalmente hepática, por enzimas do citocromo P450 2D6 e parcialmente metabolizada no cérebro e rins. Elimina-se de forma conjugada pela biliar e urina.

Oxycodona

A oxycodona é um analgésico opióide semi-sintético utilizado para o alívio da dor moderada a severa. Apesar de usada apenas pelas suas propriedades analgésicas, a oxycodona apresenta outros efeitos, tais como a euforia, responsável pelo uso abusivo deste fármaco. O mecanismo de acção da oxycodona insere-se no mecanismo geral dos opióides. Há uma união ao domínio extracelular do receptor, este sofre uma alteração na sua conformação e activa a proteína G, que por sua vez vai activar proteínas efectoras. Isto conduz a uma diminuição da concentração de AMP cíclico e hiperpolarização da célula por aumento do fluxo de potássio. Produz-se uma diminuição da entrada de cálcio que leva à redução da libertação de neurotransmissores excitatórios e da transmissão da dor no sistema nervoso central.

Reacções adversas: Náuseas, vômitos, obstipação, sonolência, vertigens, prurido, cefaleias, elevação da temperatura corporal, boca seca, ansiedade, confusão, insónia, etc.

Farmacocinética: Possui uma alta biodisponibilidade por via oral (até 87%). A sua semi-vida é de aproximadamente 3 horas e metaboliza-se extensamente via hepática, originando dois metabolitos, a noroxicodona e a oximorfona. Só 8 a 14% é excretada na urina, inactiva ou em forma conjugada.

Metadona

A metadona é um agonista dos receptores μ , um analgésico opióide sintético com acções múltiplas semelhantes às da morfina. Os principais usos terapêuticos para a metadona são para analgesia e para a desintoxicação ou manutenção na dependência de opióides. A síndrome de abstinência metadona, embora qualitativamente semelhante à da morfina, difere em que o início é mais lento, o curso é mais prolongado, e os sintomas são menos graves. Alguns dados também indicam que a metadona age como um antagonista no N-metil-D-aspartato (NMDA). A contribuição de antagonismo do receptor de NMDA para a eficácia metadona é desconhecido.

Reacções adversas: As reacções mais frequentes da metadona são tonturas, vertigens, sedação, náuseas, vômitos e sudorese, astenia, cefaleia, edema, arritmias, bradicardia, hipotensão, palpitações, obstipação, boca seca, hipocalcemia, hipomagnesemia, ganho de peso, depressão respiratória, prurido, urticária, outras erupções cutâneas, etc.

Farmacocinética: Após a administração oral a biodisponibilidade da metadona atinge valores de 36 a 100% e o pico de concentração plasmática entre 1 a 7.5 horas. É um fármaco lipofílico, unindo-se a proteínas plasmáticas em 85 a 90%, com ampla distribuição. A metadona é metabolizada por N-desmetilação por enzimas do citocromo P450 originando metabolitos inactivos, excretados via renal e fecal. A sua semi-vida varia de 8 a 59 horas por ser lipofílica e persistir no fígado e outros tecidos.

Fentanilo

O fentanilo é um opióide sintético agonista da família das fenilpiperidinas. Tal como outros opióides, o seu mecanismo de acção não está totalmente desvendado porém, a sua acção relaciona-se com a existência de receptores opióides presinápticos e posinápticos no sistema nervoso central e outros tecidos. A união a estes receptores produz a inibição da adenilato ciclase, produzindo hiperpolarização do neurónio e suprimindo as descargas espontâneas.

Reacções adversas: Vertigem, convulsões, tonturas, miose, visão turva, hipotensão, hipertensão, bradicardia, depressão respiratória, apneia, náuseas, vômitos, obstipação, rigidez muscular, etc.

Farmacocinética: Comparado com a morfina, o fentanilo tem uma grande potência, sendo o seu efeito rápido (início em menos de 30 segundos), mas com uma duração mais curta. Tem maior solubilidade nos lípidos, pelo que se distribui amplamente, inclusivamente passa a barreira hematoencefálica. Metaboliza-se por desalquilação, hidroxilação e hidrólise, originando metabolitos inactivos que se excretam pela biliar e urina. A semi-vida do fentanilo é de 3 a 3,5 horas.

Levorfanol

É um opióide sintético potente similar à morfina. Tal como outros opióides agonistas do receptor μ actua sobre eles, alterando a transmissão e percepção da dor.

Reacções adversas: Hipotensão, retenção urinária, tonturas, depressão respiratória, náuseas, arritmias, dor de cabeça, vômitos, obstipação, etc.

Farmacocinética: A absorção oral varia entre 50 a 70%, unindo-se aproximadamente 40% a proteínas plasmáticas. O pico da concentração plasmática atinge-se ao fim de 1 hora e é extensamente metabolizado pelo fígado. Elimina-se via urinária conjugado com o ácido glucurónico.

Tramadol

O tramadol é um análogo sintético da codeína, possuindo menor afinidade pelos receptores opióides que esta. Tem um mecanismo dual de acção farmacológica que consiste na actividade agonista sobre os receptores centrais μ , apesar de que esta afinidade é muito inferior ao efeito exercido pela morfina. Esta união a receptores opióides promove a cascata de acontecimento que termina na inibição da adenilato ciclase e por conseguinte, a modulação da libertação de neurotransmissores nociceptivos como substância P, dopamina, acetilcolina e noradrenalina. Por outro lado, o tramadol produz o bloqueio da recaptção das aminas sinápticas, efeito similar ao que ocasionam os inibidores da monoaminoxidase. Inibe a recaptção de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, impedindo a transmissão da dor através da medula.

Reacções adversas: Tonturas, vertigens, náuseas, vômitos, obstipação, cefaleias, astenia, prurido, dispepsia, diarreia, ansiedade, tremores, euforia, confusão, transtornos do sono, etc. Não possui efeitos depressores respiratórios específicos.

Farmacocinética: Após a administração oral, absorve-se rapidamente com uma biodisponibilidade de 68 a 100% depois de várias doses. As concentrações máximas do metabolito activo do tramadol (M1) obtêm-se 3 horas depois da dose oral, apesar de que o fármaco nativo detecta-se aos 15-45 minutos e alcança o seu máximo às 2 horas. O tramadol sofre uma metabolização hepática significativa, originando metabolitos dos quais só o metabolito

M1 (O-desmetilado) tem actividade analgésica. A semi-vida de eliminação do tramadol e do seu metabolito activo oscila entre 5 e 7 horas. Ambos são eliminados maioritariamente por urina.

3.2.4. Agentes tópicos

A alodínia é uma das características clínicas inerente da dor neuropática. A utilização de um tratamento tópico é mais uma opção terapêutica para o alívio da dor. A lidocaína e a capsaicina fazem parte do leque de possibilidades deste grupo.

Capsaicina

Ao longo de 150 anos tem sido reconhecido a aplicação tópica de extractos da pimenta capsicum como potencial agente para o alívio da dor. A sua acção reside na depleção e prevenção da acumulação da substância P nas fibras sensoriais desmielinizadas, bloqueando assim a transmissão do impulso doloroso.

Reacções adversas: A reacção característica do uso tópico da capsaicina é a irritação cutânea, caracterizada por ardor, sensação de queimadura e prurido na zona de aplicação. Esta irritação ocorre pelo efeito excitatório inicial da capsaicina sobre as fibras C. Normalmente este efeito é revertido com o uso prolongado da substância.

Farmacocinética: Aplica-se topicamente na pele, tendo um efeito entre 4 a 6 horas. O alívio da dor acentua-se às 2 semanas de utilização, atingindo o máximo de efectividade entre as 4 e 6 semanas.

Lidocaína

A lidocaína é uma aminoetilamida e apareceu no mercado farmacêutico nos anos 1948. O primeiro estudo que utilizou a lidocaína no tratamento da dor neuropática foi realizado por Rowbotham y Fields em 1989. A lidocaína, como anestésico local, causa um bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas através da prevenção do movimento de iões sódio para dentro das membranas nervosas. Emplastros de lidocaína a 5% é a única formulação de um anestésico local que foi amplamente estudada e mostrou benefício no alívio da dor neuropática.

Reacções adversas: Topicamente a lidocaína pode causar irritação no local de aplicação, caracterizada por sensação de queimadura, dermatite, eritema, prurido, erupção, vesículas, etc.

Farmacocinética: Após a aplicação tópica, a absorção da lidocaína varia consoante a concentração aplicada, o local (vascularização e velocidade do fluxo sanguíneo da zona) e o tempo de exposição. A absorção através das membranas mucosas é rápida, contudo sobre a pele intacta é escassa, aumentando quando aplicada sobre pele traumatizada. A utilização segundo as recomendações de emplastos de lidocaína a 5%, absorve entre 3 ± 2 da dose, com concentração máxima em sangue de $0,13\mu\text{g/ml}$.³ Tem extensa metabolização hepática (90%) e elimina-se num 10% via renal inalterada.

3.2.5. Outras opções terapêuticas

Canabinóides

A utilização de canabinóides tem gerado um interesse como possível modalidade terapêutica da dor neuropática. Usados no tratamento de diversas situações patológicas documentadas ao longo dos anos, é talvez na analgesia que se centra a sua história e evidência. Porém, a escassez de dados concretos e a rareza de estudos traduz-se num papel incerto e duvidoso quanto à sua efectividade e segurança.

A descoberta do sistema endocanabinóide nos anos 90 permitiu grandes avanços no conhecimento das suas funcionalidades e percepção da actuação das substâncias. Formado por receptores específicos e uma série de ligandos endógenos, o sistema endocanabinóide está envolvido numa série de processos fisiológicos, dos quais o efeito antinociceptivo será a seguir destacado.

Receptores canabinóides

Os receptores canabinóides estão distribuídos amplamente na superfície de vários tipos de células aos quais se acoplam substâncias produzidas no organismo (endocanabinóides) e/ou substâncias externas (fitocanabinóides ou canabinóides sintéticos).⁴¹ São denominados por CB₁ e CB₂, sendo o receptor CB₁ o principal receptor canabinóide neuronal, expressando-se em zonas centrais como no cerebelo, hipocampo, gânglios basais, medula espinal e perifericamente nas terminações nervosas cutâneas, glândulas endócrinas, leucócitos, baço, aparelho reprodutor, urinário e gastrointestinal. Os receptores CB₂ localiza-se no baço, amígdalas, mastócitos, macrófagos e linfócitos.

Tanto o CB₁ como o CB₂ pertencem à família de receptores unidos à proteína G, pelo que a sua activação produz a inibição da adenilato ciclase.

Endocanabinóides

Os endocanabinóides são ligandos endógenos derivados de ácidos gordos polinsaturados, que actuam como neuromoduladores a nível central. Inicialmente os ligandos conhecidos eram os canabinóides derivados da planta *Cannabis sativa*, principalmente o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Posteriormente, a descoberta da existência de receptores canabinóides CB₁ e CB₂, sugeriu a presença de canabinóides endógenos específicos para ditos receptores. Actualmente, os principais endocanabinóides identificados ilustram-se na tabela a baixo.

Tabela 11: Endocanabinoides, localização e acção.^{3,41,42}

Endocanabinoide	Origem	Acção sobre os receptores	Localização
Anandamida (N-araquidonil-etanolamida)	Fosfolípido de membrana, fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina	CB ₁ > CB ₂	Neurónios pós-sinápticos do SNC
2-araquidonil-glicerol (2-AG)	Fosfolípido de membrana	CB ₁ = CB ₂	Cérebro, SNC
Éter noladin (Éter 2-araquidonil-glicerol)	Análogo do 2-AG	CB ₁ >> CB ₂	Cérebro, SNC
Virodhamina (O-araquidoniletanolamina)	Éster do ácido araquidónico	CB ₂ > CB ₁	Cérebro, SNC
N-araquidonildopamina (NADA)	Conjugação do ácido araquidónico com dopamina	CB ₁ >> CB ₂ Interage com o receptor vanilóide TRPV ₁ como a capsaicina	Cérebro, SNC
Oleamida	Amida de ácido gordo (ácido oleico)	Molécula inductora do sono	SNC, LCR

Os endocanabinóides sintetizam-se a partir de precursores fosfolipídicos da membrana dos neurónios e outras células. Subsequentemente, passam para o espaço intersináptico mediante difusão a favor do gradiente e activam os receptores canabinoides, inactivando-se de forma imediata pelo transporte específico e pela hidrólise enzimática. A hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH) degrada a anandamida e o 2-AG e tem uma distribuição no sistema nervoso central similar á do receptor CB₁.

O sistema endocanabinóide, formado pelos receptores CB₁ e CB₂, ligandos endógenos e enzimas encarregadas pela libertação e hidrólise dos ligandos (fosfolipasa D e hidrolase das amidas dos ácidos gordos – FAAH), constitui um alvo ambicioso de desenvolvimento de novos fármacos.

Mecanismo de acção dos canabinóides

Os canabinóides (endógenos e exógenos) tem afinidade pelos receptores CB₁ e CB₂. Ambos receptores estão associados à proteína G_{i/o}. Após a união ligando-receptor, produz-se a inibição da síntese de AMP_c intracelular, podendo activar a fosfolipasa A₂ pela via das MAPK_s (mitogen-activated protein kinase). A fosfolipasa A₂ activa a síntese do ácido araquidónico, precursor de eicosanoides (prostaglandinas e leucotrienos). Os receptores CB₁ também modulam a actividade de canais iónicos, bloqueando os canais de cálcio voltagem-dependentes e aumentando o fluxo de potássio e a sua concentração intracelular, favorecendo a hiperpolarização.

Os canabinóides podem provocar supressão da transmissão nociceptiva, observada nos neurónios e mediada pelos receptores canabinoides. A supressão também se estende às fibras nociceptivas tipo C e Aδ, responsáveis pela transmissão periférica, mediante o bloqueio da transmissão na hasta dorsal medular e na substância cinzenta periaqueductal, no sentido ascendente e descendente. A supressão da proteína *Fos*, marcador neuroquímico da actividade neuronal sustentada, também foi identificada em vários modelos animais.⁴³ Uma explicação plausível para a acção anti-hiperalgésica dos canabinóides na dor neuropática reside na supressão das vias de transmissão nociceptiva – sensibilização central induzida.⁴³

Fármacos canabinoides

A descoberta em 1964 do fitocanabinoídes delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), incentivou a investigação e desenvolvimento de novas moléculas análogas ao THC, com potência e propriedades farmacocinéticas melhoradas. Outro tipo de moléculas agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides foram desenvolvidas, possuindo varias aplicações clínicas como antieméticos, síndrome de stress pós-traumático, dor neuropática, abdominal, músculo-esquelética, etc. Dentro deste grupo podemos encontrar canabinóides sintéticos, fitocanabinóides e antagonistas dos receptores canabinóides.

Reacções adversas: Euforia, disforia, ansiedade, aumento da percepção sensorial, alucinações, alteração da percepção do tempo, psicose, fragmentação do pensamento, diminuição da temperatura corporal, afectação da memória a curto prazo, taquicardia, diminuição da pressão intraocular, broncodilatação, boca seca, obstipação, etc.

Farmacocinética: A absorção é variável segundo a via de administração. Por inalação, a quantidade absorvida de THC varia entre 10 a 50% e CBD pode atingir 40%, dependendo da profundidade da inspiração e do tempo de retenção do fumo nos pulmões. Por via oral, o THC tem uma absorção lenta e irregular, com baixa biodisponibilidade, sendo parcialmente destruído no suco gástrico e sofrendo metabolização hepática (CYP 450). Une-se amplamente a proteínas

plasmáticas. A concentração plasmática aumenta rapidamente após via inalatória e também desaparece em 3-4 horas. Em circulação sistémica, o THC distribui-se rápido e primariamente pelos tecidos mais irrigados, acumulando-se posteriormente no tecido adiposo, cuja libertação é gradual e pode necessitar 30 dias para a sua eliminação. A sua excreção é maioritariamente por fezes, urina e outros líquidos biológicos.

Tabela 12: Canabinóides

Canabinóides naturais	
Δ^9-THC	Canabinóides mais activo extraído da <i>Cannabis sativa</i>
Δ^8-THC	Canabinóides menos activo que o Δ^9 -THC
CBD	Canabinóides sem actividade psicoactiva, e pouca afinidade por receptores canabinóides
Sativex®	Extracto para administração sublingual, com uma proporção igual de THC e CBD, e 5% de outros canabinóides
Cannador®	Extracto para administração oral, com proporção igual de THC e CBD e 5% de outros canabinóides
Canabinóides sintéticos	
Dronabinol (Marinol®)	THC sintético dissolvido em azeite de sésamo. Comercializado para o tratamento de la anorexia-caquexia em pacientes com sida e para o tratamento de náuseas e vômitos secundários á quimioterapia antineoplásica
Nabilona (Nabilone®)	Análogo do THC comercializado para o tratamento das náuseas e vômitos secundários á quimioterapia antineoplásica
Levonantradol	Canabinóide tetracíclico. Administração intramuscular
HU-211 (dexanabinol)	Canabinóide não psicotrópico. Inibidor do TNF e antagonista NMDA. Ensaios clínicos em fase III como neuroprotector
CP55,940	Canabinóide bicíclico, relacionado com o THC
HU-210	Análogo do THC 100-800 vezes mais potente
AM1241	Agonista CB ₂
PRS-211,092	Agonista selectivo
Win-55,212-2	Estruturalmente diferente dos canabinóides. Une-se aos receptores CB ₁ e CB ₂
Antagonistas canabinóides	
SR141716A (Rimonabant)	Antagonista selectivo CB ₁ . Ensaios clínicos em fase III para o tratamento da obesidade e desabituação da nicotina
SR145228	Agonista selectivo CB ₂

Antiespasmódicos

Baclofeno

Trata-se de um relaxante muscular que actúa reprimindo a transmissão reflexa monossináptica e polissináptica na medula espinal pela estimulação de receptores GABA_B, não interferindo com a transmissão neuromuscular. Tem rápida absorção via oral, mas a biodisponibilidade é variável. A sua indicação terapêutica assenta em situações espásticas decorrentes de patologias medulares com varias etiologias. As reacções adversas comuns são sonolência, tonturas, confusão e dificuldade na coordenação.

Agonistas α_2 - adrenérgicos

Inicialmente utilizados no tratamento da hipertensão, constituem actualmente uma hipótese terapêutica pela sua acção sobre os receptores α_2 - adrenérgicos da medula espinal, produzindo um efeito analgésico ao inibir os neurónios nociceptivos e a substância P. Dos receptores α_2 - adrenérgicos existentes (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}), o receptor α_{2A} é o responsável pela analgesia. A clonidina e a tizanidina são fármacos agonistas α_2 - adrenérgicos com evidência no tratamento da dor. A estimulação de receptores α_2 localizados no locus ceruleus e núcleo parabraquial da medula espinal proporciona analgesia mediada pela proteína G e pela conductância dos canais de potássio.⁴⁴

Clonidina

A clonidina demonstrou eficácia como fármaco único ao ser administrado por via intratecal no tratamento de diversos tipos de dor.³ Os seus benefícios como adjuvante incluem a redução da quantidade de opiáceo necessária para analgesia e, assim, uma diminuição provável nos efeitos secundários devidos aos opióides, sedação titulada e controlo da ansiedade sem depressão respiratória quando administrada em combinação com opióides, vasodilatação e uma melhor circulação cerebral, coronária e visceral.⁴⁵ A hipotensão e cefaleias são as reacções descritas com maior frequência.

3.3.Terapêutica não farmacológica

A dor neuropática tem um componente psicossomático extremamente activo, com repercussões no bem estar mental e comportamental do doente. Para melhorar a qualidade de vida, torna-se crucial estabelecer um equilíbrio físico-mental, facultado pela articulação da terapêutica farmacológica e a utilização de técnicas não farmacológicas.

O tratamento psicológico no doente com dor é benéfico para ajudar a lidar com as consequências emocionais subjacentes ao processo patológico, no entanto, a intensidade da dor é inalterada. A educação do paciente pode tornar-se numa ajuda valiosa quando se trata de tomar decisões sobre os cuidados necessários ao seu bem estar. O benefício de terapias como acupuntura, técnicas de relaxamento, ioga, entre outras, promovem efeitos psicológicos positivos, evidenciados em vários estudos. A adequação destas terapêuticas às necessidades e ao estilo de vida do doente é essencial para que estes métodos se revelem uma mais valia.

Acupuntura

A acupuntura é uma medicina tradicional chinesa centrada na energia corporal (energia qi). Utiliza finas agulhas, colocadas em zonas específicas do corpo, cujo objectivo é desbloquear o fluxo de energia, modificado em presença de dor. Esta técnica permite a estimulação de nervos lesionados e tecidos circundantes, alterando a percepção da dor no córtex cerebral. Existe alguma evidência que a acupuntura poderá libertar péptidos opióides endógenos, promovendo a analgesia.

Técnicas de relaxamento

A utilização de técnicas de relaxamento podem ajudar a gerenciar a dor. O objectivo é retirar a pressão à qual o indivíduo com dor está sujeito. Para tal, existem varias técnicas que devem ser individualizadas e adaptadas ao estilo de vida do doente, reduzindo o stress, tensão, depressão e fadiga, factores que podem intensificar o síndrome doloroso.

Fisioterapia

A fisioterapia é uma técnica que utiliza recursos físicos para o tratamento e prevenção de distúrbios cinético-funcionais. Na presença de dor neuropática, o aparecimento de espasmos musculares é comum, agravando o processo doloroso próprio da neuropatia. Treinar os músculos tensos ou que estão em espasmo, relaxando-os e restabelecendo o tônus muscular é essencial para melhorar a funcionalidade e a condição patológica do doente. Melhorias em diversas condições dolorosas como radiculopatia, fibromialgia, pós-acidente vascular cerebral e síndrome de dor regional complexo são evidentes em vários estudos. Melhorar a qualidade de vida e promover a autossuficiência é o objectivo da fisioterapia.

Bloqueio nervoso

O bloqueio nervoso é uma técnica que interrompe a actividade de um nervo específico ou de vários nervos, suprimindo a transmissão aferente e eferente do estímulo doloroso. Além da sua utilidade terapêutica, o bloqueio nervoso também constitui uma técnica de diagnóstico, para determinar a origem e o tipo de dor. Para realizar o bloqueio utilizam-se fármacos como

esteroides ou anestésicos e outras técnicas como radiofrequência, crioterapia³, recorrendo ao controlo por fluoroscopia.

- a) **Bloqueio nervoso local:** Mediado por uma injeção ou aplicação local de anestésicos como a lidocaína. Um bloqueio local é por exemplo a epidural, ao injectar localmente fármacos anestésicos ou esteroides. Estes bloqueios são temporários, podendo ser repetidos ao longo do tempo.
- b) **Bloqueio neurolítico:** Este bloqueio pode usar-se para tratar a dor neuropática, visceral ou somática. Para realizar este bloqueio utilizam-se substâncias químicas como álcool, fenol, glicerol e compostos de amónio ou agentes térmicos como congelamento criogénico. Este bloqueio implica a destruição nervosa, pelo que é um procedimento ao qual se recorre quando se trata de casos graves de dor crónica, como a dor neuropática de origem cancerígena ou síndrome de dor regional complexo.
- c) **Bloqueio do nervo por cirurgia:** Envolve a remoção cirúrgica do nervo ou a remoção selectiva de certas áreas do mesmo. É um bloqueio permanente, tal como o bloqueio neurolítico, que só se praticam em casos graves de dor como a nevralgia do trigémio ou dor cancerígena.

O bloqueio nervoso, inclusivamente os bloqueios temporários, podem originar danos permanentes no nervo. Paralisias, fraqueza e dormência duradoura podem ser consequências desta técnica. Casos raros resultam da irritação nervosa provocada pelo bloqueio, causando aumento da dor. Outros riscos associados são a necrose da pele, neurite alcoólica, degeneração das fibras sensitivas e motoras, etc.

Radiofrequência

A radiofrequência é um procedimento intervencionista que utiliza corrente de alta frequência para alterar as vias nociceptivas em determinadas zonas. É colocada uma agulha na proximidade do nervo lesionado, em cuja extremidade se encontra um eléctrodo, pelo qual passará a corrente com o objectivo de gerar calor. Estes podem ter diferentes tamanhos (2 a 10mm) e formas (rectos ou curvos), segunda a lesão a tratar. A colocação correcta do eléctrodo determina a eficácia do tratamento. Para permitir uma colocação adequada na zona lesionada, recorre-se a dois métodos⁵²:

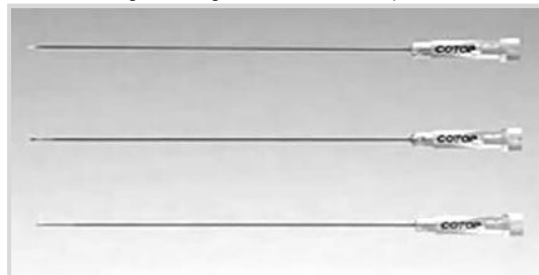
- a) **Fluoroscopia:** mediante um intensificador de imagem localiza-se a zona a tratar, colocando-se o eléctrodo, seguindo as referências ósseas visíveis.
- b) **Estimulador do nervo incorporado no aparelho de radiofrequência:** este permite assegurar a correcta colocação do eléctrodo.

Existem dois tipos de radiofrequência que se caracterizam da seguinte forma:

- a) **Radiofrequência contínua:** Utiliza uma corrente constante de alta frequência para produzir temperaturas de 45°C, resultando numa lesão térmica denominada termocoagulação neuro-ablativa. Desta forma, é bloqueada a condução nociceptiva e consequentemente a dor. O diâmetro da lesão depende do tamanho do eléctrodo.⁴⁶ Contudo, esta técnica gera alguma controvérsia pelos riscos implicados pela neuro-ablação (défices motores, dano nervoso, etc.).
- b) **Radiofrequência pulsada:** Utiliza breves impulsos de alta frequência, produzindo flutuações de tensão, permitindo que o calor se dissipe entre os impulsos. Habitualmente realizam-se ciclos de 20 ms.³ Trata-se de uma técnica de neuromodulação e não neuro-ablativa, já que a temperatura atingida (42°C) não é insuficiente para produzir coagulação.⁴⁶

A lesão induzida pela radiofrequência dependerá do eléctrodo utilizado, ou seja, o tamanho da lesão será directamente proporcional ao tamanho do eléctrodo, adoptando geralmente uma forma elíptica de 5 mm de diâmetro em redor do eléctrodo. Dependerá também da temperatura alcançada, sendo maior quanto mais alta for a temperatura, das características do tecido (vascularização, conductividade e homogeneidade) e da colocação correcta do eléctrodo.⁵²

Figura 8: Agulhas de radiofrequência



Estimulação eléctrica

A estimulação eléctrica é uma técnica utilizado há vários anos para o tratamento de diversas condições dolorosas. Possui origens milenares, utilizando fontes naturais de electricidade para a implementação da electroterapia. De um modo geral, o mecanismo pelo qual produz analgesia ainda não está totalmente esclarecido, pensando-se que uma possível explicação é o bloqueio da transmissão dos sinais dolorosos ao longo dos nervos e a libertação de endorfinas.

a) **Estimulação nervosa eléctrica transcutânea – TENS:** Dr. Ronald Melzac e Dr. Patrick Wall desenvolveu a Teoria da Comporta, em 1965, que afirma que quando certos tipos de nervos são estimulados (por toque ou electricidade), um mecanismo de portão é fechado na medula espinal, impedindo assim a percepção da dor.⁴⁷ A substância cinzenta funciona como uma barreira, um primeiro modulador na transmissão de estímulos inócuos e nocivos desde a periferia até ao sistema nervoso central. A activação desta barreira implica a experiência dolorosa.⁵⁰ Diferentes modalidades sensoriais interagem entre si no corno dorsal da medula espinal, modificando a expressão sensitiva, concluindo que os impulsos provenientes das fibras mielinizadas (fibras A β) podem inibir a transmissão do estímulo nociceptivo conduzido pelas fibras de pequeno diâmetro (fibras C e A δ), diminuindo a percepção da dor. Após a introdução da sua teoria, TENS foi amplamente utilizada para tratar a dor. São colocados eléctrodos sobre a pele na área do corpo onde há dor, pelos quais passam impulsos eléctricos enviados por um dispositivo de potência ajustável. Os eléctrodos podem ter diferentes formas, geralmente autoaderentes de pano ou espuma. Durante o tratamento, o doente pode sentir um formigueiro ou calor na área onde é aplicada a corrente eléctrica. A estimulação eléctrica pode ser utilizada de diferentes maneiras pelo que, existe uma série de opções terapêuticas derivadas da técnica TENS:⁴⁸

- **TENS convencional:** Tratamento mais comum, que utiliza frequência de estimulação elevada, mas a intensidade do estímulo é baixa. O tratamento pode durar trinta minutos mas vai depender das necessidades do paciente. A dor é aliviada durante o tratamento, contudo este alívio pode ser momentâneo ou alongar-se no tempo.
- **TENS acupuntural (*acupuncture-like*):** Aplicação da técnica TENS em pontos acupunturais. Utilizam-se eléctrodos localizados em pontos chave, sendo neste caso a frequência de estimulação baixa e a intensidade do impulso elevada.

- **Estimulação nervosa eléctrica percutânea (PENS):** Combina a estimulação eléctrica e a acupuntura. A estimulação eléctrica é realizada através de agulhas colocadas nos pontos acupunturais, a diferentes profundidade.

Os parâmetros da estimulação eléctrica são a intensidade da corrente eléctrica (miliampere), a duração do pulso eléctrico (milissegundos) e a frequência ou número de pulsos eléctricos por segundo (Hertz). Os valores utilizados na electroterapia TENS são 0-50 miliamperes de intensidade, 0-150 Hertz de frequência e 0,1-0,5 milissegundos de pulso eléctrico.³

Figura 9: Eléctrodos e gerador de corrente TENS



Contudo, esta técnica aporta alguns cuidados, sendo contraindicada em doentes cuja função cardíaca não está totalmente avaliada, portadores de bypass ou desfibriladores cardíacos. Possíveis efeitos secundários são as lesões cutâneas, devido a uma corrente eléctrica excessiva, reacções alérgicas e utilização incorrecta dos eléctrodos. Como resultado, poderão ser visíveis lesões eritematosas, irritação cutânea e queimaduras.

- b) Estimulação eléctrica medular – EEM:** Com expressão no tratamento de vários síndromes dolorosos, a electroestimulação medular teve as primeiras experiências em 1967 por Shealey e mais tarde por Cook em 1976, com a implementação de eléctrodos de estimulação medular em pacientes com vasculopatias periféricas incapacitantes.⁴⁹ Segue a teoria de Melzac e Wall e trata-se de uma técnica intervencionista, onde são implantados eléctrodos no espaço epidural posterior a nível torácico e cervical³ e um gerador de corrente eléctrica. O mecanismo neuronal desta técnica ainda não está totalmente reconhecido. Estudos experimentais indicam um efeito supressivo da EEM na alodínia táctil e uma acção inibitória do

GABA nas hasta dorsal da medula espinal, que pode ser incrementada com a associação de fármacos agonistas dos receptores GABA_B (baclofeno intratecal).⁵⁰ A implementação destes sistemas pode realizar-se através de cirurgia (laminectomia) ou via percutânea a través de uma agulha peridural (agulha de Tuohy) com controlo radiológico.^{3,49} A técnica percutânea é menos agressiva, devido á menor morbilidade, não precisar de anestesia geral, não necessitar de um neurocirurgião para fazê-lo e assegurar o correcto posicionamento do eléctrodo na área a ser estimulada, pelo facto do paciente permanecer acordado. Já a cirurgia reduz a possibilidade de deslocação dos eléctrodos comparativamente à técnica percutânea. A implementação do sistema será feita de acordo com a avaliação das condições do doente. A sua aplicação é predominantemente na dor neuropática, como dor lombar com radiculopatia, síndrome pós-laminectomia, síndrome doloroso complexo regional, doença vascular periférica e doença cardíaca de tipo isquémico. A eficácia da EEM é controversa na neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor por desaferentação e dano medular.⁵¹ Os pacientes candidatos a esta técnica tem de apresentar dor crónica de origem neuropática, ter um resultado positivo no ensaio de estimulação, possuir uma expectativa de vida prolongada e não revelar nenhuma patologia psiquiátrica.³

As complicações resultantes desta técnica prendem-se com o próprio procedimento cirúrgico. Possíveis complicações podem ser de origem biológico como a rejeição do material, seroma, fístulas, infecção local, hematoma pós-operatório ou relacionadas com o equipamento como migração do eléctrodo ou ruptura do eléctrodo.⁵⁰

Figura 10: a) Punção Paramediana, nível L₂ com agulha de Tuohy 16G⁴⁹ b) Sistema EEM⁵³



Os parâmetros de estimulação desta técnica tem valores de frequência de 33-120 Hertz, 0,1-0.5 milissegundos de largura do pulso eléctrico e amplitudes de 0.5-5 Voltes.

Cirurgia

A dor neuropática caracteriza-se pela resistência às diversas modalidades terapêuticas, tratando-se de uma dor refractária com difícil prognóstico. Quando todas as possibilidades de tratamento da dor neuropática falham, recorrer à neurocirurgia é algo plausível em casos particulares devidamente seleccionados. Existem duas modalidades a considerar na neurocirurgia⁵⁴:

- a) **Modulativa:** através de electroestimulação ou implementação de sistemas de libertação controlada de fármacos.
- b) **Ablativa:** realização de lesões terapêuticas selectivas (destruição ou incisão do tecido neural), bem definidas e com alvos identificados para promover a analgesia. Dentro da neuroablação, existem vários procedimentos cirúrgicos dependendo da localização como: neurectomia ou excisão de neuroma (nervos periféricos), simpatectomia (cadeia simpática), ganglionectomia da raiz dorsal (raiz nervosa), lesão na zona de entrada da raiz dorsal (DREZ), cordotomia anterolateral ou mielotomia extralemniscal (medula espinal), mesencefalotomia (tronco cerebral) e *cingulotomia, talamotomia medial, pulvinotomia e hipofisectomia (cérebro)*.

No entanto, a técnica neuromodulativa tem sido de eleição, exceptuando algumas situações onde a neuroablação demonstra utilidade. A proposta de neurocirurgia será baseada na topografia da lesão, que constitui o principal requisito para o sucesso do procedimento analgésico.

Estudo

Capítulo 1

1. Objectivos do estudo

A terapêutica farmacológica da dor neuropática subdivide-se em varias classes de fármacos. O tratamento farmacológico incidirá no diagnóstico confirmativo de dor neuropática e variará segundo o síndrome doloroso manifestado, a efectividade e segurança dos fármacos. A dificuldade do diagnóstico muitas vezes reporta casos subtratados, conduzindo ao “desespero” tanto o doente como os próprios profissionais de saúde. É de extrema importância a subdivisão dos tipos de dor e a consequente avaliação exaustiva da mesma, de forma a dirigir objectivamente o tratamento às condições clinicas apresentadas.

1.1. Objectivo geral

O objectivo deste estudo centrar-se na produção de um documento que uniformize as metodologias terapêuticas, capaz de responder às necessidades emergentes da problemática em questão. Tratar-se-á de uma análise baseada na evidência, prática clínica e custos, sugerindo normas orientadoras para o tratamento da dor neuropática. A *Guideline* resultante deste estudo servirá para melhorar a relação custo-efectividade, estruturar os recursos necessários para melhorar a qualidade de vida do doente, colmatando uma lacuna no âmbito do tratamento da dor neuropática.

1.2. Objectivos específicos

A pesquisa de literatura sobre o tratamento da dor neuropática constitui a base deste estudo. Será um estudo qualitativo baseado na análise documental. Recorrer-se-á a *Guidelines* internacionais e publicações relevantes, realizando-se um levantamento de informação científica e a sua respectiva examinação. Comparar-se-á a terapêutica referida nas *Guidelines* Europeias e Americanas, estabelecendo-se perfis de eficácia, efectividade e segurança dos fármacos, promovendo uma orientação face às opções terapêuticas nacionais. Identificar-se-á as necessidades e dificuldades do tratamento, explorando-se também a relação custo-efectividade, permitindo assim uma melhor utilização dos recursos existentes. Finalmente propor-se-á uma *Guideline* Nacional, que aborda de forma clara e precisa as opções terapêuticas para o tratamento da dor neuropática.

1.3. Metodologia

1.3.1. Questões mentoras do estudo

Para a elaboração deste estudo existem varias questões a analisar, que se traduzem em pontos orientadores da pesquisa. As questões formuladas debruçam-se na investigação de informação imprescindível para a realização da *Guideline* terapêutica:

- Quais as opções farmacológicas utilizadas no tratamento da dor neuropática?
- Qual é a dosagem para obter benefício terapêutico?
- Qual o período de tempo necessário para obter benefício terapêutico?
- Qual o benefício-risco do tratamento farmacológico?
- Qual o custo do tratamento farmacológico?
- Justifica-se a relação custo-efectividade?
- Os recursos implementados melhoram a qualidade de vida do doente?

1.3.2. Análise do conteúdo da literatura

A pesquisa concentra-se na análise de *Guidelines* internacionais, patenteadas e obtidas através de base de dados como o *Medline*, *Cochrane* e *sites* das diversas associações envolvidas na luta contra a dor como a *International Association for the Study of Pain*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Associação Portuguesa para o Estudo da Dor, *Sociedad Española del Dor*, *German Research Network on Neuropathic Pain*, cujos documentos disponibilizam informação fiável e clinicamente evidenciada para responder às questões propostas neste estudo.

1.3.3. Parâmetros de pesquisa

1. Limites temporais

A pesquisa centra-se em *Guidelines* actualizadas, disponibilizadas pelos organismos nacionais e internacionais, correspondendo a um período entre 2002 e 2011.

2. *Pesquisa electrónica*

As bases de dados utilizadas para a obtenção de literatura foram a Medline e Cochrane. Outra informação de interesse foi retirada sob a forma de artigos e revistas online, através do site de várias associações internacionais e nacionais mencionadas anteriormente.

3. *Pesquisa manual*

Fez-se uma pesquisa de informação através de livros e outras publicações, particularmente adquiridos ou consultados em Biblioteca.

4. *Palavras-chave*

A pesquisa centrou-se nos seguintes termos: *guidelines for neuropathic pain, neuropathic pain, neuropathic pain treatment, neuropathic pain guidelines, neuropathic pain syndromes, pharmacological treatment in neuropathic pain, antidepressants in neuropathic pain, anticonvulsivants in neuropathic pain, opioids in neuropathic pain.*

5. *Outros limites*

Foram revistos documentos que abrangem indivíduos adultos, cuja patologia está claramente presente.

1.4. Critérios para a análise da literatura adquirida

Para seleccionar a informação é necessário estabelecer critérios de inclusão e exclusão de modo a obter rigor e fiabilidade na recolha da literatura. Para tal, foram propostos os seguintes critérios:

Critérios de inclusão: *Guidelines* Europeias, Canadianas e Americanas recentemente actualizadas alusivas ao tratamento da dor neuropática e clinicamente implementadas. Estudos efectuados em doentes adultos cuja patologia (dor neuropática) está confirmada, que mencionem as palavras-chave acima referidas, publicados em Inglês e cuja publicação esteja acessível na sua totalidade (*full text*).

Critérios de exclusão: Serão excluídos todas as publicações que não cumpram os requisitos anteriores.

1.5. Tratamento da informação e elaboração da *Guideline*

Será analisada, interpretada e tratada toda a informação recolhida, tendo como base todos os parâmetros descritos anteriormente.

Inicialmente serão comparadas metodologias terapêuticas internacionais, abrangendo as diversas classes de fármacos para tratar a dor neuropática, períodos de tratamento, doses e efectividade. Posteriormente será realizado um estudo económico, facultando dados concretos e actuais dos custos a que pode ascender o tratamento.

O cruzamento de informação proveniente das diversas fontes permitirá uma investigação capaz de articular e adaptar a diversidade de dados obtidos à compreensão e actuação na dor neuropática, possibilitando a elaboração de uma *Guideline* nacional uniformizada.

Capítulo 2

2. Tratamento da dor neuropática

O tratamento farmacológico da dor neuropática segue uma ampla possibilidade de opções terapêuticas em monoterapia ou terapia conjugada. É essencial adequar os recursos ao quadro clínico apresentado, de forma individual e particularizada, para obter resultados satisfatórios e melhorar a qualidade de vida do doente. Os fármacos utilizados pertencem a diversos grupos farmacológicos como antidepressivos, anticonvulsivantes, agentes de acção local como lidocaína e capsaicina, opióides, entre outras opções que vão aportando benefício terapêutico. Contudo, o alívio da dor pode gerar experiências desagradáveis, como consequência de possíveis reacções adversas que incapacitam o doente de tolerar o tratamento.

Várias diretrizes e estudos farmacológicos foram desenvolvidos por entidades como *European Federation of Neurological Societies* e *Canadian Pain Society*, estabelecendo recomendações terapêuticas e minimizando a heterogeneidade do tratamento ao criar linhas orientadoras concretas. No entanto, a carência de estudos dificulta a comparação directa dos diversos tratamentos, sendo a comparabilidade da eficácia e tolerância geralmente impossíveis.⁵⁵

A escolha terapêutica para um doente com dor neuropática vai depender de vários factores, como a identificação do síndrome doloroso, as possíveis reacções adversas, da presença de outras patologias subsequentes ou não do quadro doloroso (por exemplo, depressão), das interacções medicamentosas e dos custos.

2.1. Evidência clínica

As recomendações terapêuticas para o tratamento da dor neuropática seguem níveis de evidência baseados na necessidade de uma abordagem comprovada.

"O uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência actual na toma de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais".⁵⁶

Dois princípios fundamentais da medicina baseada em evidência têm sido propostos. A primeira é que a evidência por si só nunca é suficiente para orientar a tomada de decisão clínica. Experiência clínica é necessária para colocar as evidências no contexto e aconselhar os pacientes individualmente. O segundo princípio refere-se a que existe uma hierarquia de evidência, determinada pela solidez das evidências e a força das conclusões que serão retiradas.⁵⁷

A evidência é definida amplamente como: “*toda a observação empírica sobre o relacionamento aparente entre acontecimentos constitui uma evidência potencial.*” Desta forma, as fontes de evidência podem variar entre observações não sistemáticas dos clínicos, experiências dos investigadores e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (RCT).

Trata-se de uma pesquisa sistemática, que servirá de base para a toma de decisões clínicas. É um processo multifacetado fundamentado pela produção de provas através da pesquisa científica e revisões, produção de directrizes baseadas na evidência clínica e implementação de evidência tendo em conta a relação custo-efectividade.

A presença de uma hierarquia de evidência permite a toma de decisões em função da qualidade das provas, já que combina o raciocínio e o estudo de diferentes metodologias (Tabela 13).

Tabela 13: Hierarchy of Strength of Evidence for Treatment Decisions⁵⁷

N of 1 randomized controlled trial*
Systematic reviews of randomized trials
Single randomized trial
Systematic review of observational studies addressing patient-important outcomes
Physiologic studies (studies of blood pressure, cardiac output, exercise capacity, bone density and so forth)
Unsystematic observations

*These trials involve a patient and his/her physician, usually treating a stable chronic illness, being blinded to randomized periods of taking a placebo or an active medication in random sequence and then deciding if the drug was or was not effective. Clearly, N of 1 trials have no relevance for patients having surgical procedures.

A classificação da evidência pode divergir consoante as provas, dependendo do autor ou organização. A implementação de um único sistema de classificação ainda não teve aceitação, contudo, este deve aportar simplicidade e deve ser explícito quanto às decisões a ser tomadas.

Um dos sistemas de classificação é proposto pelo *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, um grupo internacional, cujo objectivo é estabelecer uma classificação padronizada dos níveis de evidência e os graus/força de recomendação, apresentados nas tabelas seguintes:

Tabela 14: Níveis de evidência

Níveis	Explicação
1	Um ou mais ensaios clínicos randomizados (RCT) (ou revisão sistemática de ensaios) de tamanho suficiente para assegurar um baixo risco de falso positivos ou falso-negativos (intervalo de confiança estreito).
2	Estudos de coorte de boa qualidade ou RCT com pouca qualidade (por exemplo, muito pequeno, <80% de follow-up).
3	Estudos caso-controlo, incluindo revisões sistemáticas de estudos caso-controlo.
4	Série de casos e estudos de coorte ou caso-controlo de má qualidade.
5	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia ou "primeiros princípios".

Tabela 15: Graus/ Força de recomendação

Nível	Explicação
A	Consiste em estudos nível 1.
B	Consiste em estudos nível 2 e 3 ou extrapolações a partir de estudos nível 1.
C	Estudos nível 4 ou extrapolações a partir de estudos nível 2 e 3.
D	Evidência de estudos nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível.

Este sistema de classificação obteve um amplo apoio internacional, incluindo o aval da Organização Mundial da Saúde (OMS), da *American Thoracic Society* (ATS) e do *American College of Chest Physicians* (ACCP).⁵⁷

A elaboração de uma *guideline* passa pelo uso de uma classificação simplificada e consistente, permitindo que o processo de consulta e avaliação da literatura seja procedimento relativamente simples, rotineiro e exequível quer para equipas clínicas, quer para clínicos individuais.⁵⁸

2.2. Opções terapêuticas no tratamento da dor neuropática

A gestão farmacológica para o tratamento da dor neuropática passa por directrizes, cujas opções terapêuticas seguem os princípios de evidência, documentando uma estratégia exequível e facilmente interpretada pelos profissionais de saúde.

Numa análise geral das *guidelines* focalizadas na terapêutica da dor neuropática, encontramos uma diferenciação na classificação do tratamento. Este será tratamento de primeira-linha, ou seja, primeira opção terapêutica se a eficácia foi estabelecida por múltiplos ensaios clínicos randomizados, segundo as normas de evidência do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, obtendo resultados consistentes com a experiência dos autores. Como segunda-linha terapêutica estará a evidência demonstrada em vários ensaios clínicos randomizados (grau e recomendação A), quando existirem reservas/dúvidas face à utilização dos fármacos de primeira-linha, com base na experiência dos autores. Os fármacos de terceira-linha baseiam-se na evidência de um único ensaio clínico randomizado, cuja eficácia foi comprovada ou se o resultado de dois ou mais ensaios clínicos randomizados foi inconsistente (grau de recomendação B), tornando-se em situações particulares uma opção terapêutica razoável.⁵⁵

2.2.1. Fármacos de primeira-linha

Antidepressivos

A eficácia dos antidepressivos no tratamento da dor neuropática é evidenciada por variados ensaios clínicos randomizados. Além do síndrome doloroso, as comorbidades relacionadas com a dor crónica como os distúrbios psicológicos (depressão) resultantes da dor grave ou incapacitante, a perturbação do sono, a ansiedade entre outras situações, podem ser tratadas concomitantemente com a dor. Aproximadamente 50% dos pacientes que sofrem de dor crónica tem depressão.³⁸ Embora o tratamento eficaz da depressão pode contribuir para o alívio da dor, o efeito analgésico de antidepressivos não é dependente da sua actividade antidepressiva. Estudos controlados de antidepressivos tricíclicos (TCAs) têm mostrado que a dose analgésica eficaz geralmente é inferior do que o requerido para tratar a depressão, sendo também o início de acção analgésica inferior.⁵⁹ O seu mecanismo de acção resulta da actuação sobre neurotransmissores como noradrenalina e serotonina, subdividindo-se em antidepressivos tricíclicos se actuarem inibindo ambos neurotransmissores, antidepressivos que inibem selectivamente um dos neurotransmissores e fármacos que inibem a biotransformação das aminas. Com mais expressão são os antidepressivos tricíclicos, os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Apesar dos antidepressivos tricíclicos corresponderem a um tratamento de primeira-linha na dor neuropática, as reacções adversas como a hipotensão ortostática, sonolência, confusão mental e efeitos anticolinérgicos, podem implicar a selecção de outra alternativa. A cardiotoxicidade embora rara, constitui a reacção adversa mais grave, pelo que a sua utilização em doentes com a função cardíaca alterada (transtorno na condução, arritmias, etc.) não deve ser indicada. As aminas secundárias como a nortriptilina e desipramina são melhor toleradas que as aminas terciárias como a amitriptilina ou imipramina, devido à menor incidência de efeitos

anticolinérgicos pelo que, devem ser consideradas como fármacos de primeira-linha. Contudo, o efeito analgésico é mais extenso nas aminas terciárias, particularmente com a amitriptilina.⁵⁹

Praticamente, a prescrição de antidepressivos passa por uma toma diária, à noite, devido aos seus efeitos sedativos. Os doentes podem sentir efeitos sedativos de manhã, reacção habitual nos primeiros dias de tratamento, tornando-se tolerável ao fim de 3-4 dias. A farmacocinética pode ser variável (oscilações inter-individuais), podendo ser necessário um ajuste da dose tanto para a eficácia do tratamento como para a redução de efeitos adversos.

As doses recomendadas para o tratamento da dor neuropática são especificados na tabela seguinte:

Tabela 16: Doses analgésicas dos Antidepressivos,⁶⁰ USA, *International Association for the Study of Pain* (IASP)

Fármacos	Dose inicial	Dose de manutenção	Dose máxima	Duração adequada
Antidepressivos tricíclicos				
Aminas secundárias: Nortriptilina, Desipramina ^a (uso de aminas terciárias só se as aminas secundárias não forem opção)	25mg/dia ao deitar	Aumento de 25mg/dia cada 3-7 dias conforme tolerado	150mg/dia; se o nível no sangue do medicamento activo ou do seu metabolito for inferior a 100mg/ml, continuar a titulação com precaução	6-8 semanas, com pelo menos 2 semanas na dose máxima tolerada
Inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina e serotonina				
Duloxetina	30mg uma vez por dia	Aumentar para 60mg uma vez por dia após uma semana	60mg duas vezes/dia	4 semanas
Venlafaxina	37.5 mg uma ou duas vezes por dia	Aumentar 75 mg cada semana	225mg/dia	4-6 semanas

Tabela 17: Tratamento farmacológico com Antidepressivos,³⁷ *European Federation of Neurological Societies*

(EFNS)

Fármacos	Doses terapêuticas	Observações
Antidepressivos Tricíclicos		
Amitriptilina, Nortriptilina, Comipramina, Imipramina	25-150 mg/dia	Primeira-linha em varias condições de dor neuropática, excepto neuralgia do trigêmeo
Inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina e serotonina		
Duloxetina	60-120 mg/dia	Primeira-linha na polineuropatia diabética.
Venlafaxina	150-225 mg/dia	

Tabela 18: Doses analgésicas dos Antidepressivos,⁶⁹ New York, Elsevier 2006

Fármacos	Dose inicial	Dose efectiva
Antidepressivos tricíclicos		
Amitriptilina	10-25 mg à noite	50-150 mg à noite
Nortriptilina		
Desipramina		
Inibidores selectivos da recaptação de serotonina		
Paroxetina	10-20 mg por dia	20-40 mg à noite
Citalopram		
Inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina e serotonina		
Venlafaxina ^a	50-75 mg por dia	75-225 mg por dia
Duloxetina	60 mg por dia	60 mg por dia
Outros		
Bupropiom ^{a,b}	100-150 mg por dia	150-450 mg por dia

^a Formulação de libertação imediata deve ser dividida em duas doses e a formulação de libertação prolongada poderá ser administrada uma vez por dia.

^b Para reduzir os picos de concentrações tóxicas, não deve ser administrada uma dose única superior a 300mg.

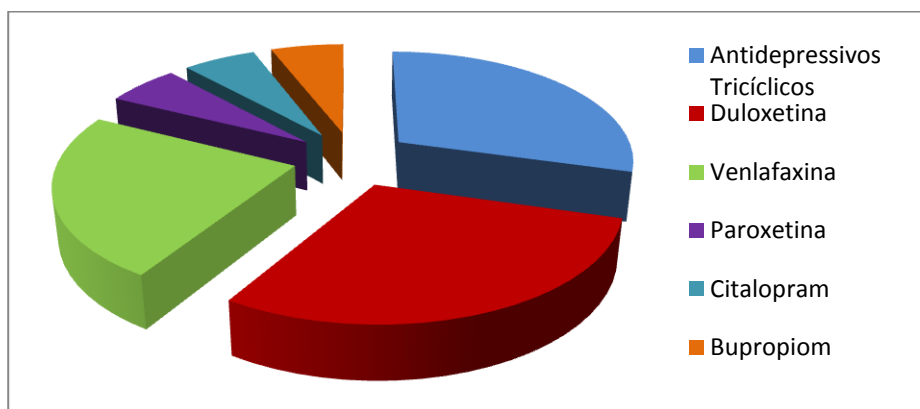
Tabela 19: Doses analgésicas dos Antidepressivos,³⁶ segundo a *Canadian Pain Society*

Fármacos	Dose inicial	Dose usual de manutenção	Observações
Antidepressivos tricíclicos			
Amitriptilina	10-25 mg/dia, aumento semanal de 10mg/dia	50-150 mg/dia	A amitriptilina pode produzir mais comumente sonolência e efeitos anticolinérgicos. Contraindicada em doentes com glaucoma, prostatismo sintomático e doença cardiovascular significativa.
Nortriptilina			
Desipramina			
Imipramina			
Inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina e serotonina ^a			
Venlafaxina	37.5 mg/dia, aumento semanal de 37.5mg/dia	150-225 mg por dia	Dosagem requiere ajuste em doentes com falência renal.
Duloxetina	60 mg por dia	60-120 mg por dia	Contraindicado em glaucoma. Não comercializado no Canadá.

^a Considerados como segunda-linha terapêutica

Tabela 20: Dosagens de Antidepressivos,⁶⁴ segundo a *National Health Service (NHS)*

Fármacos	Dose inicial	Dose máxima	Duração
Antidepressivos Tricíclicos			
Amitriptilia	10-25 mg/dia à noite	75mg/dia, doses de até 150mg só sobre supervisão de especialistas e dependente da idade e comobilidades	3 meses a doses máximas toleradas
Imipramina			
Nortriptilina			
Inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina e serotonina			
Duloxetina	30mg/dia na primeira semana para minimizar os efeitos adversos	60 mg/dia	2 meses

Gráfico 1: Relevância dos Antidepressivos baseada nas *Guidelines*

Anticonvulsivantes

O uso de anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática é referido à vários anos. Semelhanças entre os fenómenos fisiopatológicos observados em alguns modelos de epilepsia e em modelos de dor neuropática justificam o uso de anticonvulsivantes no tratamento sintomático deste tipo de dor.⁶¹ O seu mecanismo incide no bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem, aumento directo ou indirecto da neurotransmissão GABAérgica e inibição da neurotransmissão glutaminérgica. Nos anos 60, a carbamazepina foi dos primeiros antiepilépticos a ter evidência no tratamento da nevralgia do trigémio, após a publicação no *Lancet* em 1962. A experiência com estes fármacos, combinada com o aumento de estudos favoráveis, colmatou na aceitação dos anticonvulsivantes como primeira linha no tratamento da dor neuropática.⁵⁹ Durante muito tempo, os anticonvulsivantes clássicos como a carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico e clonazepam foram utilizados para tratar a dor.⁶² Contudo, as suas reacções adversas e a falta de evidência (clonazepam), limitaram o seu uso, sendo rapidamente substituídos pela nova geração de anticonvulsivantes analgésicos. O aparecimento de novas moléculas dentro da classe dos antiepilépticos veio proporcionar novas oportunidades de tratamento da dor neuropática, aportando maior tolerabilidade, menos interacções medicamentosas e novos mecanismos de acção face aos anticonvulsivantes existente (clássicos).

A utilização de anticonvulsivantes no tratamento da nevralgia pós-herpética, neuralgia do trigémio e neuropatia diabética é suportada de forma consistente pela literatura.⁶³ A sua aplicabilidade estende-se a outras condições de dor neuropática como dor pós-AVC, dor do membro fantasma e dor após lesão medular, embora a evidência seja menos sustentada e robusta.³⁸

Tabela 21: Doses de Anticonvulsivantes⁶⁰ USA, *International Association for the Study of Pain* (IASP)

Fármacos	Dose inicial	Dose de manutenção	Dose máxima	Duração adequada
Ligandos $\alpha 2$-δ dos canais de cálcio^a				
Gabapentina	100-300 mg à noite ou 100-300mg três vezes/dia	Aumento de 100-300 mg três vezes/dia cada 1-7 dias como tolerado	3600 mg/dia (1200mg três vezes/dia), reduzir se houver comprometimento renal	3-8 semanas para titulação e duas semanas a dose máxima
Pregabalina	50 mg três vezes/dia ou 75 mg duas vezes/dia	Aumento para 300mg/dia depois de 3-7 dias e posteriormente para 150mg/dia cada 3-7 dias como tolerado	600 mg/dia (200 mg três vezes/dia ou 300 mg/duas vezes/dia). Reduzir se houver comprometimento renal	4 semanas

^a Considerar doses iniciais baixas e ajuste da dose lentamente em pacientes geriátricos.

Tabela 22: Doses de Anticonvulsivantes,³⁷ *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)

Fármacos	Dose terapêutica	Observações
Ligandos $\alpha 2$-δ dos canais de cálcio		
Gabapentina	1200 -3600 mg/dia	Primeira-linha em varias condições de dor neuropática, excepto neuralgia do trigêmeo. A pregabalina tem vantagens farmacocinéticas (duas doses, eficácia dose-dependente), mas apresenta eficácia e tolerabilidade semelhante.
Pregabalina	150 – 600 mg/dia	

Tabela 23: Doses de Anticonvulsivantes,⁵⁹ New York, Elsevier 2006

Fármacos	Dose inicial	Dose efectiva
Anticonvulsivantes de segunda geração		
Gabapentina	100 – 300 mg/dia ao deitar	900-3600 mg/dia dividido em duas a três tomas diárias
Pregabalina	150 mg/dia	150 – 300mg duas vezes/dia
Lamotrigina	25 – 50 mg/dia	200 – 400 mg/dia
Topiramato	25 mg/dia	100 – 200 mg/dia
Oxcarbazepina	75 – 150 mg duas vezes/dia	150 – 800 mg duas vezes/dia
Tiagabina	4 mg ao deitar	4 mg três vezes/dia
Levetiracetam	250 – 500 mg duas vezes/dia	500 – 1500 mg duas vezes/dia
Zonisamida	100 mg/dia	100 – 200 mg duas vezes/dia

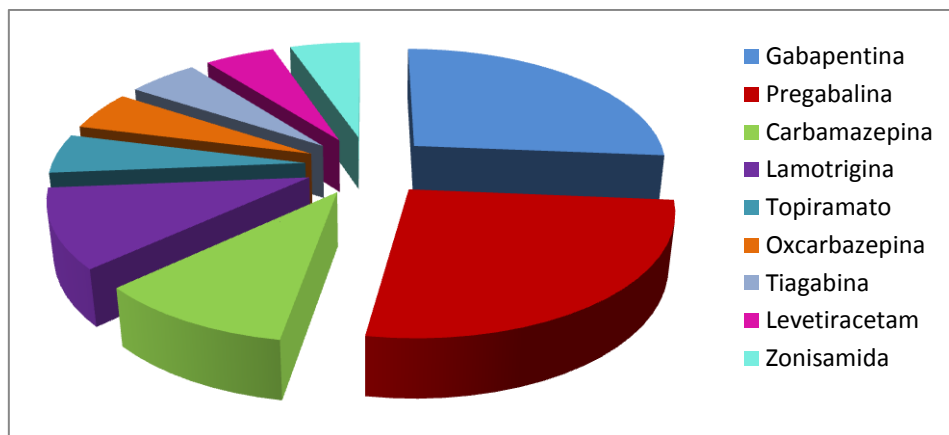
Tabela 24: Doses de Anticonvulsivantes,³⁶ segundo a *Canadian Pain Society*

Fármacos	Dose inicial	Dose de manutenção	Observações
Gabapentina	300 mg/dia; aumento semanal de 300 mg/dia	300 – 1200 mg três vezes/dia	Ajuste de dose requerida em falência renal
Pregabalina	75 – 150 mg/dia; aumento semanal de 50 – 150 mg/dia	150 – 300 mg duas vezes/dia	
Carbamazepina	100 mg/dia; aumento semanal de 100 – 200 mg/dia	200 – 400 mg três vezes/dia	Fármaco de opção na nevralgia idiopática do trigêmeo. É indutor enzimático pelo que a monitorização é recomendada

Tabela 25: Doses de Anticonvulsivantes,⁶⁴ segundo a *National Health Service (NHS)*

Fármacos	Dose inicial	Dose máxima	Duração
Gabapentina	300 mg/dia no dia 1; 300 mg duas vezes/dia no dia 2; 300 mg três vezes/dia e posteriormente aumentar segundo a necessidade. Doses iniciais devem ser baixas para evitar efeitos secundários	1800 mg três vezes/dia	Aumentar a dose gradualmente cada semana até ao máximo de 1800 mg. Duração adequada são 3 meses.
Pregabalina	75 mg duas vezes/dia, aumentar se necessário depois de 7 dias	600 mg duas vezes/dia	Aumentar depois de 3-7 dias para 150 mg duas vezes/dia. Aumentar se necessário após 7 dias até ao máximo de 300 mg duas vezes/dia. 3 meses para avaliar a eficácia.
Carbamazepina (só nevralgia do trigêmeo)	100 mg uma ou duas vezes/dia e posteriormente ajustar a dose a 200 mg três a quatro vezes/dia	1600 mg/dia em doses divididas	Doses iniciais baixas para reduzir os efeitos secundários. Ajustar a dose lentamente com aumentos de 200 mg cada semana. 3 meses para avaliar a eficácia
Lamotrigina	25 mg/dia durante duas semanas, aumentar para 50 mg/dia durante duas semanas.	100 mg duas vezes/dia	Titulação lenta para reduzir efeitos secundários. 3 meses para avaliar a eficácia

Gráfico 2: Relevância dos Anticonvulsivantes segundo as guidelines



Agentes Tópicos

A lidocaína pertence ao grupo farmacológico dos anestésicos locais. Esta classe de fármacos, aplicados em concentrações suficientes, impedem a condução do impulso eléctrico pelas membranas do nervo e músculos de forma transitória e previsível, originando a perda de sensibilidade numa zona localizada do corpo. Actuam sobre a permeabilidade dos canais de sódio, bloqueando a fase inicial do potencial de acção. A sua evidência é sustentada por vários ensaios clínicos controlados e randomizados em pacientes com nevralgia pós-herpética e outras neuropatias periféricas localizadas. É utilizada sob a forma de emplastro medicamentoso, contendo 50 mg de lidocaína por grama de base de adesivo (10x14cm). A aplicação do emplastro será sobre a zona dolorosa num período máximo de 12 horas por dia. Trata-se de uma opção terapêutica segura devido à sua baixa absorção sistémica, com alta tolerabilidade, cujos efeitos adversos se reduzem a reacções cutâneas localizadas.

Tabela 26: Recomendações para a utilização de emplastos de lidocaína 5%

Dose inicial	Titulação	Dose máxima	Duração	Observações
International Association for the Study of Pain (IASP) ⁶⁰				
3 emplastos/dia durante 12 h máximo	Não é necessário	3 emplastos/dia durante 12-18 h máximo	3 semanas	Evitar em pacientes que tomem antiarrítmicos via oral como a mexiletina ou que tenham uma disfunção hepática grave
European Federation of Neurological Societies (EFNS) ³⁷				
3 emplastos/dia durante 12 horas máximo			2-4 semanas	Em nevralgia pós-herpética, sobretudo em idosos
Canadian Pain Society ^{a 36}				
Emplastos ou gel a 5% aplicado nas zonas dolorosas 12h/dia			3 semanas	Neuralgia pó-herpética. Emplastos não estão disponíveis no Canadá
National Health Service ⁶⁴				
1 emplastro na zona afectada até 12 h/dia	Pode ocorrer alívio no 1º dia. Eficácia evidente após 1 mês	3 emplastos/dia durante 12 h máximo	2-4 semanas	Neuralgia pós-herpética, sobretudo em idosos

^a Considerada segunda-linha terapêutica

2.2.2. Fármacos de segunda-linha

Opióides analgésicos

Os opióides constituem uma opção terapêutica que podem gerar boas expectativas no tratamento da dor crónica. Não se trata de um tratamento de primeira linha, mas vários ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia quando os fármacos de primeira-linha não apresentam resposta satisfatória. A sensibilidade da dor neuropática frente ao tratamento com opióides é inferior à da dor nociceptiva, factor relacionado com os mecanismos pelo qual surge a dor neuropática e pela tolerância a estes analgésicos. São vários os fármacos opióides utilizados com sucesso no alívio da dor neuropática como morfina, oxicodona, buprenorfina, metadona, tramadol, levorfanol, etc. Uma meta-análise de *Eisenberg & cols.*, demonstrou a eficácia dos opióides no alívio da dor evocada em pacientes com dor neuropática, informação de extrema importância clínica já que a alodínia mecânica dinâmica e a alodínia ao frio são os tipos mais prevalentes de dor evocada em pacientes com esta patologia.⁶⁶

Os opióides actuam sobre receptores μ , δ e κ , tanto a nível central como periférico, promovendo a analgesia na dor nociceptiva e neuropática. Outros mecanismos como bloqueio

de canais de cálcio pré-sinápticos voltagem-dependentes, hiperpolarização pós-sináptica com inibição dos neurónios pós-sinápticos pela abertura de canais de potássio, bloqueio da transmissão nociceptiva pela inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, bloqueio do circuito supraespinal e activação das vias descendentes inibitórias, bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes e efeito anti-alodínico ao actuar sobre os receptores μ e δ periféricos são acções que os tornam importantes neuromoduladores, ou seja, analgésicos.⁶⁷ Estas características não estão presentes em todos os fármacos opioides, pelo que a sua escolha baseia-se num conhecimento particular da sua farmacologia.⁶⁸ Apesar da sua eficácia ser evidente, os efeitos laterais tornam os opioides fármacos de segunda linha ao compara-los com outras possibilidades terapêuticas, cujas reacções adversas são menos frequentes e de curta duração. Além disso, a sua segurança em tratamentos a longo prazo não foi sistematicamente estudada. No entanto, existem uma serie de circunstâncias onde os opióides podem ser considerados como primeira-linha na dor neuropática como na dor neuropática cancerosa, dor neuropática aguda, episódios exacerbados de dor severa ou durante a titulação dos fármacos de primeira-linha para o alívio imediato da dor.⁶⁰ Para a *Canadian Pain Society* constituem a terceira-linha terapêutica.

Tabela 27: Doses de Opióides ⁶⁰ USA, *International Association for the Study of Pain* (IASP)

Fármacos	Doses inicial	Titulação	Dose máxima	Duração
Agonistas opióides				
Morfina, oxicodona, metadona, levorfanol	10 -15 mg de morfina cada 4 horas ou como necessário. Dosagens equivalentes devem ser utilizadas para outros analgésicos opióides	Após 1-2 semanas, converter a dose diária total para opióides de longa duração e utilizar os de curta acção quando necessário	Não há dose máxima se a titulação for cuidadosa. Considerar a avaliação de doses relativamente altas (120-180 mg morfina ou equivalentes) por um especialista da dor.	4-6 semanas

Tabela 28: Doses de Opióides,⁶⁹ *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)

Fármacos	Doses terapêutica	Observações
Agonistas opióides		
Oxicodona	10 – 120 mg/dia	As recomendações Europeias indicam os opióides como terapia, quando a analgesia não se verifica com outros fármacos. A dose deve ser titulada individualmente.
Morfina	15 – 300 mg/dia	

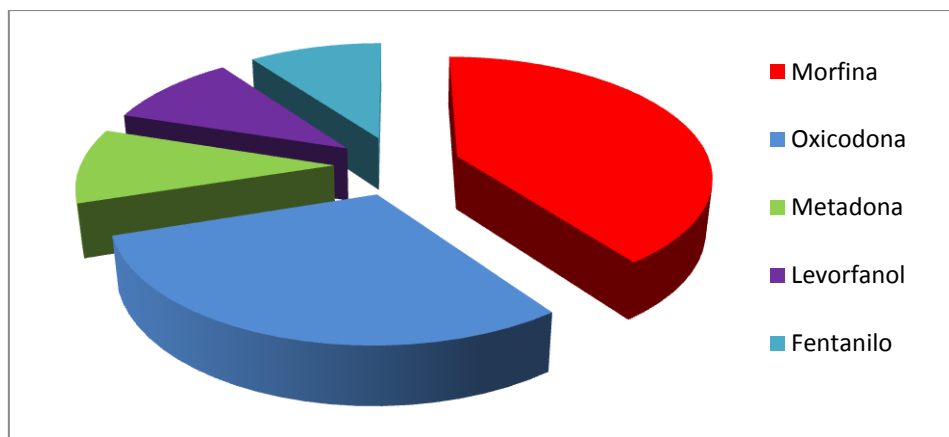
Tabela 29: Doses de Opióides,³⁶ segundo a *Canadian Pain Society*

Fármacos	Doses inicial	Dose de manutenção	Observações
Agonistas opióides^a			
Morfina	15 mg cada 12h	30 – 120 mg cada 12h	A obstipação é habitual com esta
Oxicodona	10 mg cada 12h	20 – 60 mg cada 12h	
Fentanilo	25 µg/h emplastro	25 – 100 µg/h emplastro	

^a Considerado terceira-linha terapêuticaTabela 30: Doses de Opióides,⁶⁴ segundo a *National Health Service (NHS)*

Fármacos	Doses inicial	Dose de máxima	Duração
Agonistas opióides			
Morfina	20 – 120 mg	200 mg/dia	Iniciar com 5 – 20 mg cada 4 horas. Incrementar a dose semanalmente se necessário.

Gráfico 3: Relevância dos Opióides segundo as guidelines



Tramadol

O tramadol é um agonista fraco dos receptores μ e um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina. A sua aplicabilidade é orientada para tratar dor moderada ou severa. Comparativamente à morfina, as doses terapêuticas do tramadol não causam depressão respiratória, não afecta a motilidade intestinal e a nível cardiovascular tem efeitos ligeiros. Os resultados de estudos clínicos randomizados em pacientes com neuropatia pós-herpética,

neuropatia diabética, polineuropatias de várias etiologias e neuropatia pós-amputação demonstraram que o tramadol reduz, melhorando a qualidade de vida.⁶⁰ Tal como os outros opióides, pode existir um potencial abuso desta substância pelo que a sua administração deve ser cuidadosa e controlada.

Tabela 31: Doses de Tramadol, ⁶⁰ USA, *International Association for the Study of Pain* (IASP)

Fármacos	Doses inicial	Titulação	Dose máxima	Duração
Agonista opióide				
Tramadol ^a	50 mg uma ou duas vezes/dia	Aumentar 50 – 100 mg/dia em doses divididas, cada 3 – 7 dias como tolerado	400 mg/dia (100 mg quatro vezes/dia), em pacientes com idade superior a 75 anos, máximo 300mg/dia	4 semanas

^a Considerar doses iniciais baixas e titulação lenta em pacientes geriátricos, doses dadas para formulações de libertação imediata

Tabela 32: Doses de Tramadol, ⁶⁹ *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)

Fármacos	Doses inicial	Dose efectiva	Observações
Agonista opióide			
Tramadol	50 mg/dia e titular conforme tolerado	200 – 400 mg/dia	Deve ser iniciado a doses baixas sobretudo em pacientes geriátricos. Aumento de risco de convulsões em pacientes epiléticos.

Tabela 33: Doses de Tramadol, ³⁶ segundo a *Canadian Pain Society*

Fármacos	Doses inicial	Dose de manutenção	Observações
Agonista opióide			
Tramadol ^a	50 mg/dia, aumentando semanalmente 50mg/dia	50 – 150 mg/dia quatro vezes/dia	Pode diminuir o limiar da convulsão (precaução em epiléticos). Pode combinar-se com acetaminofeno (4g máximo).

^a Considerado terceira-linha terapêutica.

Tabela 34: Doses de Tramadol, ⁷⁰ segundo a *National Health Service* (NHS)

Fármacos	Doses inicial	Dose de máxima	Duração
Agonista opióide			
Tramadol	50 – 100 mg com frequência não inferior a 4 horas	400 mg/dia	Em monoterapia. Titulação cuidadosa se utilizado em terapia combinada.

2.2.3. Fármacos de terceira-linha e quarta-linha

Existem uma série de possibilidades terapêuticas como tratamento de terceira-quarta linha para a dor neuropática, que podem ser inclusivamente tratamento de segunda-linha em determinadas circunstâncias (por exemplo: quando o tratamento com agonistas opióides não está indicado ou quando o historial clínico do paciente sugere um maior potencial para a sua eficácia).⁶⁰

Outros Antiepilépticos

A lamotrigina actúa sobre os canais de catiões voltagem-dependentes, bloqueando canais de sódio, o que promove a estabilização das membranas neuronais. O seu benefício terapêutico foi revelado na nevralgia do trigémeo e neuropatia diabética.³⁶ A carbamazepina, fármaco amplamente estudado, demonstrou eficácia na nevralgia do trigémeo, mas os seus resultados são inconsistentes para outros tipos de dor neuropática. O ácido valpróico obteve resultados positivos para a neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética em três estudos, no entanto, outros estudos controlados randomizados em pacientes com polineuropatias resultaram negativos.⁶⁰ A oxcarbazepina foi inicialmente utilizada no tratamento da neuralgia do trigémeo. Três ensaios clínicos controlados randomizados de placebo – oxcarbazepina em pacientes com polineuropatia diabética foram publicados, dos quais um foi positivo e os outros dois negativos.⁶⁰ Embora estes fármacos não tenham uma evidência tão patenteada como os antiepilépticos de primeira-linha, são uma opção terapêutica quando a primeira-linha não responde. Para evitar reacções adversas devem iniciar-se a baixas doses, incrementando até atingir a dose efectiva.

Tabela 35: Doses de Antiepilépticos, ⁶⁹ *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*

Fármacos	Doses inicial	Dose efectiva	Observações
Outros antiepilépticos			
Lamotrigina	25 mg/dia aumentando 25mg todas as semanas	200 – 400 mg/dia	Deve ser iniciado a doses baixas para evitar reacções adversas
Carbamazepina	200 mg/dia aumentando 200 mg por semana	200 – 1200 mg/dia	
Oxcarbazepina	300 mg/dia	600 – 1800 mg/dia	

Tabela 36: Doses de Antiepilépticos,³⁶ segundo a *Canadian Pain Society*

Fármacos	Doses inicial	Dose de manutenção	Observações
Outros antiepilépticos			
Carbamazepina	100 mg/dia. Aumento semanal de 100 – 200 mg/dia	100 – 400 mg 3 vezes/dia	Fármaco de primeira eleição na neuralgia idiopática do trigémeo. Funciona como um indutor enzimático, pelo que pode interferir com a actividade de outros fármacos (warfarina).

Tabela 37: Doses de Antiepilépticos,⁷⁰ segundo a *National Health Service (NHS)*

Fármacos	Doses inicial	Dose de máxima	Observações
Outros antiepilépticos			
Carbamazepina	100 mg e posterior titulação até à dose habitual de 200 mg 3 – 4 vezes/dia	1600 mg/dia em alguns pacientes dado em doses divididas.	Doses baixas inicialmente para minimizar os efeitos adversos. Aumento semanal de 200 mg. Avaliar a eficácia ao fim de 3 meses. Só nevralgia do trigémeo.
Lamotrigina	25 mg/dia durante 2 semanas, aumentado para 50 mg/dia durante 2 semanas	Titular cada 7 dias para 50 – 100 mg até ao máximo de 100 mg 2 vezes/dia	Titular lentamente para minimizar efeitos secundários. Avaliar ao fim de 3 meses a eficácia contando com o período de titulação.

Outros Antidepressivos

A uso de inibidores selectivos da recaptação de serotonina no tratamento da dor neuropática encontra-se todavia com fraca evidência. Uma revisão Cochrane divulgou apenas evidências limitadas de eficácia dos inibidores selectivos da recaptação de serotonina.⁷¹ O citalopram e paroxetina, apresentaram efeitos positivos na neuropatia diabética, independentemente do seu efeito antidepressivo, enquanto que a fluoxetina não apresentou qualquer benefício.^{36,60,69} O bupropion inibe a recaptação de dopamina e noradrenalina, apresentando eficácia em várias condições de dor neuropática central e periférica.⁶⁹ Ensaios clínicos demonstram que o citalopram, paroxetina e bupropion podem constituir uma linha terapêutica quando os antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina não são efectivos.

Mexiletina

A mexiletina é um antiarrítmico com propriedades anestésicas locais, estruturalmente semelhante à lidocaína, mas com biodisponibilidade oral. O seu efeito anestésico assenta, tal como o da lidocaína, na diminuição da taxa do potencial de acção pela inibição da corrente de sódio necessária para a geração do impulso. Bloqueia os canais de sódio no tecido cardíaco, especialmente na rede de Purkinje. Desta forma reduz a velocidade ascendente e a amplitude do potencial de acção, diminuindo a automaticidade das fibras de Purkinje. Ensaio clínico controlado e randomizado com mexiletina em pacientes com polineuropatia diabética e outros tipos de dor neuropática mostraram modestos benefícios ou nenhuma diferença quando comparado com placebo.⁶⁰ Os seus efeitos secundários são náuseas em 40% dos pacientes e tonturas em 26% dos pacientes. São reacções demasiado frequentes que afectam directamente o balanço benefício-risco desta substância.

Antagonistas dos receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA)

O dextrometorfano e a memantina bloqueiam os receptores NMDA. A sua eficácia é comprovadamente limitada ou inexistente.⁶⁰ Segundo a *European Federation of Neurological Societies*, tanto o dextrometorfano como a memantina, assim como as benzodiazepinas (lorazepam) são ineficazes na dor neuropática.⁶⁹

Capsaicina

A capsaicina é um agente tópico extraído da planta pertencente ao género *Capsicum* (pimenta chilli). É um agonista selectivo do receptor de potencial transitório tipo vanilóide 1 (TRPV1), presente nas fibras C e em menor extensão fibras Aδ. Reduz e previne a acumulação de substância P nos neurónios sensoriais periféricos, bloqueando o impulso doloroso. A capsaicina a 0.075% (creme) tem demonstrado benefício em alguns ensaios clínicos randomizados,³⁷ contudo as reacções de queimadura geradas localmente devido à necessidade de várias aplicações, podem comprometer a sua eficácia. Recentemente, a aplicação única de concentrações de capsaicina a 8% através de emplastos para 30, 60 ou 120 minutos, comparado a aplicações de capsaicina a baixas concentrações (0,04%), revelou benefício de 2 para 12 semanas na neuropatia pós-herpética e neuropatia por HIV, sendo efectivo emplasto analgésico para 60 minutos na neuropatia pós-herpética e de 30 minutos na neuropatia por HIV.⁶⁵

Baclofeno

O baclofeno é um agonista específico do receptor GABA_B metabotrópico, utilizado na prática clínica para o tratamento da espasticidade de musculatura esquelética.⁷² Também exerce um efeito analgésico, porém trata-se de um efeito pouco claro e controverso, sendo a sua aplicabilidade duvidosa no tratamento da dor neuropática. O seu mecanismo analgésico pensa-se que pode ser derivado da inibição da libertação de glutamato nas terminais aferentes primárias (Aδ e C) na substância gelatinosa (Ataka et al. 2000). Além disso reduz a expressão do receptor NK-1 no corno dorsal da coluna vertebral (Enna et al. 1998). É referenciado nas *guidelines* com recomendação nível C na classificação de eficácia.

Canabinóides

Segundo a *Canadian Pain Society*, o uso de canabinóides como agentes analgésicos tem demonstrado eficácia em modelos animais, gerando também alguma evidência em situações de dor neuropática. Em dois estudos clínicos controlados randomizados com dronabinol 5-10 mg/dia durante três semanas houve superioridade frente ao placebo, contudo, não teve benefício sobre a alodínia mecânica.⁶⁰ A utilização de spray oral com 50/50 de tetrahidrocanabinol e canabidiol está a ser estudado, apresentando evidência na dor central por esclerose múltipla.^{60,74} Em Portugal, o uso de canabinóides como terapia não está autorizado.

Capítulo 3

3. Impacto económico do tratamento da dor neuropática

A dor neuropática trata-se de uma dor crónica, cujo impacto económico pode ser extremamente difícil de suportar. Em tempos de crise, a avaliação económica do tratamento de uma patologia que pode permanecer décadas é essencial, constituindo em muitas situações, um ponto decisivo na escolha da terapêutica.

A análise económica engloba os fármacos comercializados em Portugal, nos dois regimes actualmente impostos (regime normal de comparticipação e regime especial de comparticipação), cujo valor é referenciado na listagem do *Infarmed* atualizada a 7 de Setembro de 2012. São comparados os preços das embalagens com mais unidades já que, a sua aplicabilidade são maioritariamente tratamentos de longa duração. Nas tabelas seguintes é referida a média dos preços dos cinco fármacos mais baratos (genéricos) e caso não exista genérico, o preço é alusivo à marca comercial disponível no mercado.

3.1. Fármacos de primeira-linha

Tabela 38: Preços de Antidepressivos Tricíclicos

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Nortriptilina	Norterol	25 mg	60	2.39	1.82
Amitriptilina	Tryptizol	10 mg	60	1.53	1.17
		25 mg	60	1.86	1.42
		50 mg	60	2.89	2.20
		10 mg	60	0.98	0.75
	ADT	25 mg	60	1.60	1.22
		10 mg	60	2.82	2.15
Clomipramina	Anafranil	25 mg	60	2.96	2.26
		75 mg	60	9.03	6.88
		10 mg	60	1.36	1.04
Imipramina	Tofranil	25 mg	60	1.54	1.18
Desipramina	Não Comercializado				

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Comparticipação; ³ Regime Especial de Comparticipação

Tabela 39: Preço dos Inibidores Selectivos da Recaptação de Noradrenalina e Serotonina

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Duloxetina	Cymbalta	30 mg	7	6.33	6.33
		60 mg	28	22.89	17.44
Venlafaxina	Venlafaxina	37.5 mg	30	3.29	0.66
		75 mg	30	3.40	0.00
		150 mg	30	4.44	0.23

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 40: Preço dos Ligandos $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Gabapentina	Gabapentina	100 mg	60	0.36	0.23
		300 mg	60	0.56	0.10
		400 mg	60	0.00	0.00
		600 mg	60	0.00	0.00
		800 mg	60	0.00	0.00
Pregabalina	Lyrica	25 mg	56	1.49	0.75
		50 mg	56	2.92	1.46
		75 mg	56	4.30	2.15
		100 mg	84	7.22	3.61
		150 mg	56	6.62	3.31
		200 mg	84	10.27	5.14
		225 mg	56	8.82	4.41
		300 mg	56	9.07	4.54

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 41: Preço do agente tópico – Lidocaína

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)
Lidocaina	Vessatis	5 %	5 emplastos	20.27
			30 emplastos	101.45

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

3.2. Fármacos de segunda-linha

Tabela 42: Preço dos fármacos Agonistas Opióides

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Morfina	MST	10 mg	30	4.21	3.21
		30 mg	30	9.02	6.87
		30 mg	30	17.08	13.01
		100 mg	30	24.26	18.48
	Sevredol	10 mg	20	2.12	1.61
		20 mg	20	3.14	2.39
	Oramorph (solução oral)	2 mg/ml	20	13.83	13.83
		6 mg/ml	20	13.83	13.83
		20 mg/ml	1	7.53	7.53
Fentanilo	Fentanilo (Sistema Transdérmico)	12 µg/h	5	5.14	0.42
		25 µg/h	5	4.37	0.00
		50 µg/h	5	8.12	0.00
		75 µg/h	5	12.77	0.00
		100 µg/h	5	15.58	0.00
Oxicodona	Não Comercializado				
Levorfanol	Não Comercializado				
Metadona	Não Comercializado				

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 43: Preço do agonista fraco Tramadol

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Tramadol	Tramadol	50 mg	20	1.55	0.13
	Travex Rapid (Orodispersível)	50 mg	20	2.11	1.61
	Tramal Retard	100 mg	30	5.07	3.86
		150 mg	30	7.72	5.88
		200 mg	30	10.19	7.77
	Tridural	300 mg	20	10.62	8.09
	Travex Long	400 mg	20	14.39	10.96

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

3.3. Fármacos de terceira-linha e quarta-linha

Tabela 44: Preço de Inibidores selectivos da recaptação de serotonina

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Paroxetina	Paroxetina	20 mg	60	5.14	0.31
Citalopram	Citalopram	10 mg	56	2.60	0.16
		20 mg	56	4.37	0.77
		40 mg	28	5.40	0.55

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 45: Preço de Anticonvulsivantes

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Carbamazepina	Carbamazepina	200 mg	60	0.36	0.24
		400 mg	60	0.78	0.61
Lamotrigina	Lamotrigina	25 mg	56	0.08	0.00
		50 mg	56	0.73	0.30
		100 mg	56	0.00	0.00
		200 mg	56	2.15	1.07
Topiramato	Topiramato	25 mg	60	0.67	0.31
		50 mg	60	1.21	0.60
		100 mg	60	1.28	0.29
		200 mg	60	3.28	1.51
Oxcarbazepina	Proaxen / Zigabal	300 mg	60	1.04	0.52
		600 mg	60	1.62	0.81
Tiagabina	Gabitril	5 mg	50	2.47	1.23
		10 mg	50	4.86	2.43
		15 mg	50	7.07	3.54
Levetiracetam	Levetiracetam	250 mg	60	0.00	0.00
		500 mg	60	0.00	0.00
		1000 mg	60	0.00	0.00
Zonisamida	Zonegran	25 mg	14	0.61	0.31
		50 mg	14	1.06	0.53
		100 mg	98	11.45	5.73

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 46: Preços do agente tópico – Capsaicina

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Capsaicina	Neodor (creme)	0.25 mg/g	30 g	2.46	1.87
	Qutenza (emplastro)	179 mg	1	278.47	278.47

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Tabela 47: Preços do Baclofeno

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Baclofeno	Lioresal	10 mg	60	3.75	2.86
		25 mg	60	7.45	5.68

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

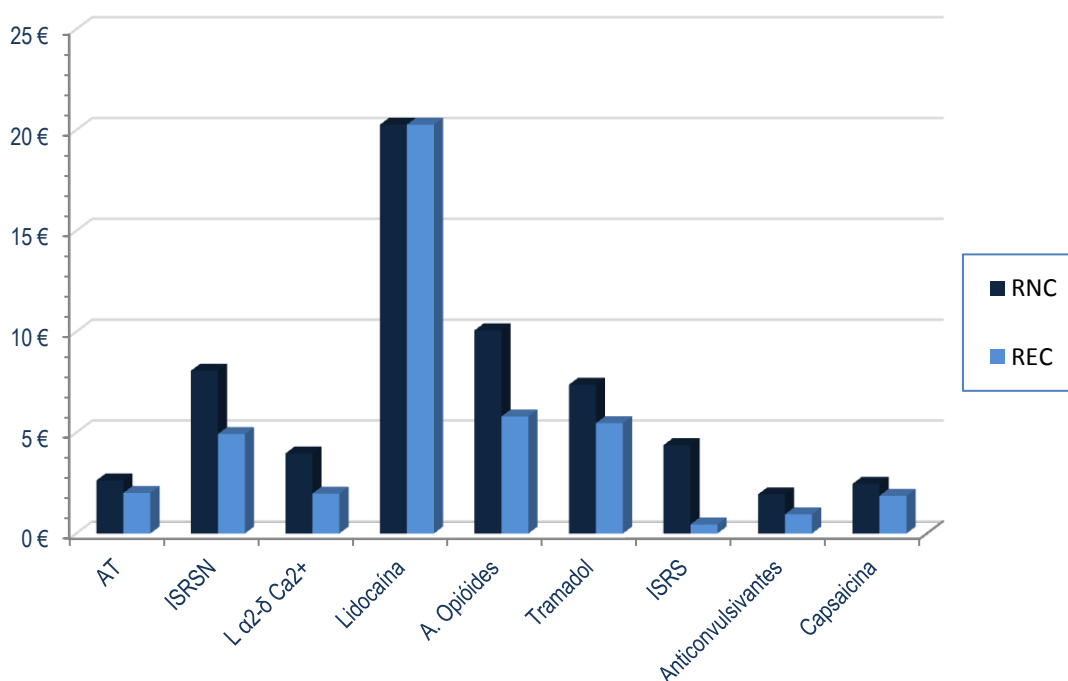
Tabela 48: Preços de outras opções terapêuticas

DCI ¹	Medicamento	Dose	Unidades por embalagem	Preço (€)	
				RNC ²	REC ³
Memantina	Axura / Ebixa	10 mg			
		20 mg			
Mexiletina	Não Comercializado				
Dextrometorfano	Não comercializado para tratamento da dor				
Canabinoides	Não comercializado				

¹ Denominação Comum Internacional; ² Regime Normal de Participação; ³ Regime Especial de Participação

Os fármacos de terceira/quarta-linha constituem opções farmacológicas com alguma evidência, mas cuja utilização por vezes é discutível. Economicamente, não apresentam valores extremos, contudo o benefício-custo face às outras opções pode dissimular esta linha terapêutica.

Gráfico 4: Comparação da média de preços (€) por regime de participação dos principais fármacos por grupo farmacêutico

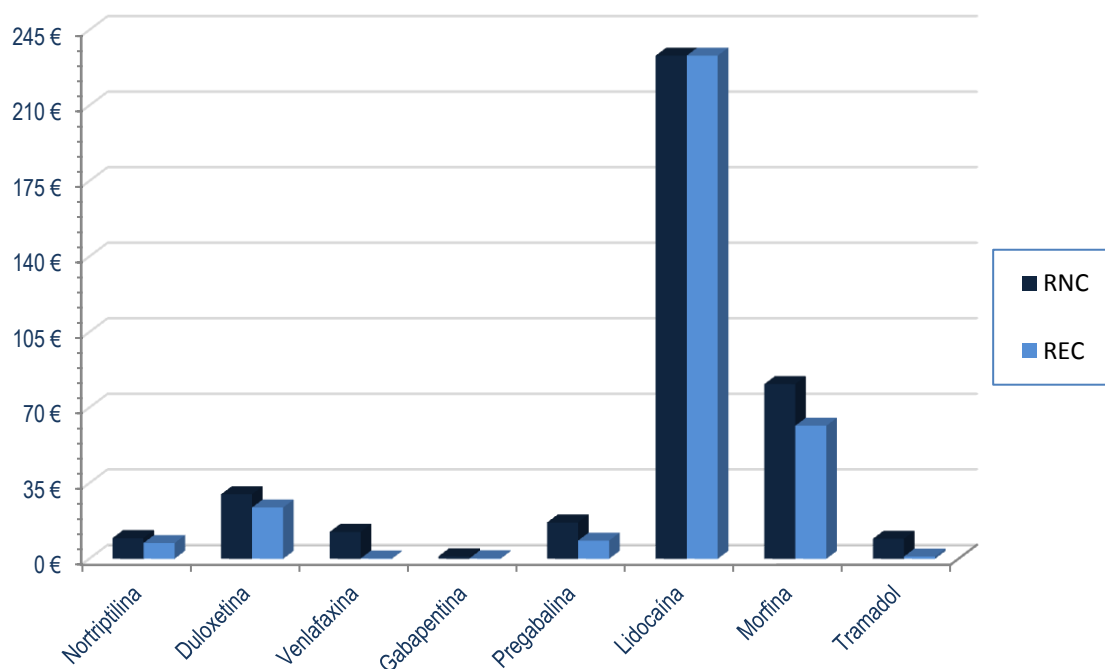


O custo geral do tratamento da dor neuropática vai depender do correcto diagnóstico, da linha terapêutica seleccionada e do tempo necessário para se obter resultados. Tratando-se de uma dor crónica e excluindo a hipótese de um diagnóstico equivocado, o tempo é a parcela que com mais peso poderá ter sobre os custos. Para idealizar a que valores pode ascender o tratamento, determinou-se os custos por cada linha de tratamento e pelo tempo necessário para se observar benefícios terapêuticos segundo intervalos temporais referidos nas *Guidelines* da IASP⁶⁰.

Tabela 49: Preço das principais linhas terapêuticas por período de tempo segundo a IASP⁶⁰

DCI	Medicamento	Regime posológico	Dose	Número de unidades	Número de embalagens por tratamento	Preço total do tratamento (€)	
						RNC	REC
Nortriptilina	Norterol	1ª semana: 25 mg/dia 2ª semana: 50 mg/dia 3ª e 4ª semana: 100 mg/dia 5ª e 6ª semana: 125 mg/dia 7ª e 8ª semana: 150 mg/dia	25 mg	231	4 embalagens (60u)	9.56	7.28
Duloxetina	Cymbalta	1ª semana: 30 mg/dia 2ª, 3ª e 4ª semana: 60 mg/dia	30 mg	7	1 embalagem (7u)	29.89	23.77
			60 mg	21	1 embalagem (28u)		
Venlafaxina	Venlafaxina	1ª semana: 37.5 mg/dia 2ª semana: 75 mg/dia 3ª e 4ª semana: 150 mg/dia 5ª e 6ª semana: 225 mg/dia	37.5 mg	7	1 embalagem (10u)	12.47	0.18
			75 mg	84	3 embalagens (30u)		
Gabapentina	Gabapentina	1ª semana: 300 mg/dia 2ª e 3ª semana :600mg/dia 4ª,5ª e 6ª semana: 1200 mg/dia 7ª e 8ª semana: 3600 mg/dia	300 mg	119	2 embalagem (60u)	1.12	0.20
			600 mg	84	2 embalagens (60u)		
Pregabalina	Lyrica	1ª semana: 75mg/2xdia 2ª semana: 300 mg/dia 3ª semana: 450 mg/dia 4ª semana: 600 mg/dia	75 mg	14	1 embalagem (14u)	16.82	8.41
			150 mg	35	1 embalagem (56u)		
			300 mg	14	1 embalagem (56u)		
Lidocaína	Vessatis	1ª, 2ª e 3ª semana: 3 emplastos/dia	5%	63	2 embalagens (30u)	223.17	223.17
					1 embalagem (5u)		
Morfina	MST	1ª e 2ª semana: 10mg/cada 4h 3ª, 4ª, 5ª e 6ª semana: 120 mg/cada 12h	10 mg	84	3 embalagens (30u)	80.95	61.67
			60 mg	112	4 embalagens (30u)		
Tramadol	Tramadol	1ª semana: 50 mg/dia 2ª semana: 100 mg/dia 3ª semana: 200 mg/dia 4ª semana: 400 mg/4xdia	50 mg	105	6 embalagens (20u)	9.30	1.04

Gráfico 5: Custos (€) das principais linhas terapêuticas por regime de comparticipação e tempo



Os custos do tratamento da dor neuropática são visivelmente mais avultados para o regime normal de comparticipação, sendo a lidocaína o fármaco mais dispendioso para ambos regimes de comparticipação.

Capítulo 4

4. Síndromes da dor neuropática

A dor neuropática caracteriza-se por uma diversidade de quadros clínicos que variam segundo a origem e a localização. O tratamento será orientado segundo essa condição, com base no critério anatómico de divisão da dor neuropática - central ou periférica.

Os quadros clínicos mais comuns centram-se na polineuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, neuropatia por *HIV*, dor neuropática central (pós-AVC, lesão medular ou esclerose múltipla), dor neuropática cancerígena, neuropatias por encarceramento (túnel cárpico e radiculopatias), síndrome doloroso regional complexo e neuropatia do membro fantasma.

4.1. Polineuropatia diabética

A diabetes mellitus é uma doença com elevada repercussão socio-económica, apresentando inúmeras complicações como a neuropatia diabética. A definição de neuropatia diabética foi estabelecida pela IASP, cujos critérios incluem pacientes com tratamento de insulina diária ou hipoglicemiante oral que apresentam dor crónica à mais de 3 meses localizado nos pés ou mãos e evidência de um exame físico que determina uma neuropatia distal simétrica (perda ou diminuição bilateral dos reflexos tendinosos profundos, diminuição da sensibilidade para o tacto, punções, frio ou vibração nos pés ou pés e mãos).³

As características anatomopatológicas mais relevantes centram-se na lesão uniforme das fibras pequenas (A δ e C) e posteriormente das fibras de maior calibre (A β). Habitualmente é uma lesão mista, simétrica, distal e de predomínio sensitivo, acumulando-se produtos glicosilados e álcoois nos nervos periféricos.³

4.1.1. Tratamento da polineuropatia diabética

A eficácia dos antidepressivos tricíclicos no tratamento da polineuropatia diabética está largamente estabelecida. Além dos antidepressivos tricíclicos, outros fármacos como inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), ligandos $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio (pregabalina, gabapentina), anestésicos locais e outros fármacos tópicos (lidocaína e capsaicina) e fármacos opióides (tramadol, morfina, etc.) são opções terapêuticas benéficas. A primeira linha analgésica consiste na utilização de amitriptilina ou nortriptilina,

duloxetine, pregabalina e gabapentina. A segunda linha terapêutica assenta na venlafaxina, tramadol, carbamazepina e lamotrigina.

Em vários estudos (Argoff et al. 2004; Barbano et al. 2004), os agentes tópicos apresentaram resultados positivos no alívio da dor. Emplastos de lidocaína 5% e capsaicina creme 0.025-0.075%, constam de opções terapêuticas que ao longo dos anos se impuseram como tratamento.

A ineficácia ou falta de tolerabilidade dos fármacos de primeira linha implica a escolha de outros, que podem ser do mesmo grupo ou serem fármacos de segunda linha. É possível combinar fármacos de primeira e segunda linha como gabapentina com opióides ou nortriptilina, assim como combinações com os agentes tópicos.³⁷

4.2. Neuralgia Pós-herpética

A neuralgia pós-herpética é uma consequência comum do *herpes zoster*, cujos factores que reactivam o vírus latente são desconhecidos, existindo um ponto em comum a todas as manifestações de dor neuropática pós-herpética - imunossupressão. A incidência aumenta com a idade, preferentemente numa faixa etária superior a 50 anos. A definição da neuralgia pós-herpética determina a presença de dor superior a 3 meses após a erupção das vesículas e formação das crostas provocadas pelo vírus. A presença da dor neuropática resultante do *herpes zoster* está correlacionada com diversos factores como a idade, factores genéticos, tamanho da lesão, estado de saúde do doente e localização (mais comum quando o trigémio é afectado).

4.2.1. Tratamento da neuralgia pós-herpética

Revisões sistemáticas revelaram que os antidepressivos tricíclicos são eficazes na neuralgia pós-herpética, com superioridade sobre os inibidores selectivos da recaptação de serotonina.³⁷ A evidência dos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina não se encontra fundamentada. Os antiepilépticos e opióides, conjuntamente com os antidepressivos constituem a primeira linha de tratamento. Os agentes tópicos como a capsaicina e lidocaína apresentam benefício sobre os nociceptores periféricos lesionados. Como segunda linha terapêutica temos fármacos como opióides e a capsaicina. Os anti-inflamatórios não esteroides, lorazepam e antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato como a memantina não apresentaram eficácia.

A utilização de amitriptilina a doses reduzidas é comprovada por inúmeros estudos aleatórios. A gabapentina e pregabalina estabeleceram eficácia na neuralgia pós-herpética, não existindo diferenças significativas quando comparado o efeito da gabapentina com a nortriptilina.

Os emplastros de lidocaína a 5% apresentam resultados positivos na dor neuropática localizada. A capsaicina também demonstra eficácia, contudo reserva-se como segunda linha terapêutica. O tramadol e a morfina apresentam eficácia, mas os efeitos adversos comprometem o tratamento.

4.3. Nevralgia do trigémio

O nervo trigémio faz parte dos doze nervos cranianos e é responsável pela sensibilidade facial. A nevralgia do trigémio apresenta-se como uma dor unilateral, muito intensa e intermitente (tipo choques eléctricos), resultante sobretudo, de sequelas traumáticas ou processos degenerativos fisiológicos associados à compressão vascular.⁷⁷ Outras possíveis causas são infecções virais, leões tumorais, esclerose múltipla, aneurismas e comprometimento alveolar após extração dentária. Trata-se de uma dor física e mentalmente incapacitante, que nos dias anteriores ao episódio, os pacientes podem pressentir uma sensação de formigueiro ou dormência. A dor pode ser causada por um simples contacto com a bochecha e mandíbula, uma vibração, produzida por simples actos como lavar a face, escovar os dentes, comer, beber, exposição ao vento, etc.

A nevralgia do trigémio é mais frequente em indivíduos com idades superiores a 50 anos contudo, pode aparecer em outras faixas etárias, sendo mais comum no sexo feminino.

4.3.1. Tratamento da nevralgia do trigémio

O tratamento da nevralgia do trigémio passa por anticonvulsivantes que actúam no bloqueio do impulso nervoso. A carbamazepina e a oxcarbazepina são a primeira linha de tratamento, contudo a sua eficácia está comprometida pela pouca tolerabilidade e interações farmacocinéticas (menores na oxcarbazepina). A lamotrigina (400 mg/dia) e baclofeno constituem opções terapêuticas discutíveis, cuja evidência é insuficiente para recomenda-los. Outros antiepilépticos como gabapentina, pregabalina, topiramato, valproato sódico e clonazepam tem apresentado benefício terapêutico.⁷⁵ Os antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina como a duloxetina e venlafaxina são também linhas terapêuticas utilizadas.

4.4. Neuropatia por HIV

A dor associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é comum, com numerosos factores a contribuir para o seu aparecimento. A sua origem pode ser directamente correlacionada com a infecção dos neurónios do gânglio da raiz dorsal e/ou infiltração local dos

macrófagos activos que segregam citocinas neurotóxicas e outros metabolitos. Outras causas assentam na própria terapia anti-retroviral, cujos estudos a associam à neuropatia tóxica anti-retroviral. A neuropatia por HIV, denominada também como polineuropatia sensorial distal, apresentam transtornos sensoriais, sendo os pés a zona primariamente afectada.

4.4.1. Tratamento da neuropatia por HIV

As recomendações para o tratamento de primeira linha da neuropatia por HIV são os antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina e inibidores selectivos de serotonina e noradrenalina como a duloxetina e venlafaxina. Como segunda linha terapêutica encontra-se o tramadol ou a associação de tramadol e paracetamol. A terceira linha baseia-se em opióides fortes, lamotrigina e agentes tópicos como a capsaicina.

4.5. Dor central

Denomina-se dor central por localizar-se a nível da medula espinal ou cérebro, afectando o tracto espino-talâmico ou seja, o sistema nervoso central. A dor central pode produzir-se a nível medular e cerebral por trauma, esclerose múltipla, lesão vascular (enfarte, hemorragias ou mal formações arteriovenosas), infecção (HIV, tuberculose espinal) e tumores.⁸⁰ A degeneração da medula espinal por défice de vitamina B₁₂, disrafismo e siringomielia são causas exclusivas de dor central a nível medular. Sintomaticamente produz-se uma dor intensa, queimante e com sensação de picada. Outros sintomas são ataxia, visão anormal e alterações motoras.

4.5.1. Tratamento da dor central

Os antidepressivos tricíclicos apresentaram eficácia na dor neuropática pós-AVC, e a altas doses na dor por lesão medular (amitriptilina a 150 mg/dia). Os antiepilépticos como a pregabalina e gabapentina apresentam resultados evidentes nas varias condições clínicas, contudo os resultados para outros antiepilépticos são controversos ou nulos. A evidência dos opióides segundo os poucos estudos controlados randomizados existentes é discutível.

4.6. Neuropatia do membro fantasma

A dor neuropática após a amputação traumática tem uma incidência elevada e apresenta-se como dor no membro perdido. O mecanismo pelo qual se produz a dor no membro amputado ainda não é totalmente conhecido, pensa-se estar relacionado com mecanismos periféricos e centrais. A nível periférico a sensibilização do corno dorsal pelas descargas ectópicas e aumento da sensibilidade do neuroma podem justificar a dor neuropática. A nível central ocorre uma reorganização das fibras nervosas no cortex cerebral e poderá ocorrer um remapeamento cortical (área sensorial do córtex responsável pelo recebimento de mensagens de uma determinada parte do corpo, começa a receber mensagens do membro amputado, por exemplo, amputados dos membros superiores tocar certas partes do rosto pode causar sensações fantasmas)⁸¹. Esta dor caracteriza-se por uma dor aguda tipo picada, dormência, queimante, parecendo que o membro ainda está presente e por vezes tendo a sensação que esse membro é cada vez menor.

4.6.1. Tratamento da neuropatia do membro fantasma

O tratamento comum incide nos antidepressivos (antidepressivos tricíclicos), anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina, carbamazepina), opióides e tramadol. Segundo a *European Federation of Neurological Societies*, o tratamento com morfina e tramadol tem evidência reportada, com grau A de eficácia. Com resultados discrepantes surge o tratamento com amitriptilina e gabapentina.

4.7. Síndrome do túnel cárpico

O síndrome do túnel cárpico é a neuropatia por encarceramento mais comum. Resulta da compressão do nervo mediano que passa por debaixo do ligamento transversal do carpo. A pressão exercida sobre este canal implica uma sintomatologia que pode ser severa, dependendo do grau da lesão. A neuropatia por encarceramento do túnel cárpico pode derivar de traumatismos no pulso, artrite reumatoide, doenças endócrino-metabólicas (acromegalia, diabetes mellitus, hipotireoidismo, menopausa, tratamentos hormonais substitutivos, glucocorticoides), transtornos hematológicos (coagulação, leucemia), entre outras causas, cujo predomínio é o síndrome do túnel cárpico idiopático.³ Sintomaticamente, produzem-se alterações sensitivas a nível distal e posteriormente existe afectação motora. A dor é tipo queimadura, com dormência e formigueiro, localizada no pulso e mão (dedo polegar, indicador, médio e parte do dedo anular), mas pode estender-se ao antebraço, cotovelo e inclusivamente ao ombro.

4.7.1. Tratamento do síndrome do túnel cárpico

O tratamento passa pela imobilização do pulso, evitando actividades que precipitem a sintomatologia. A utilização de esteroides orais e infiltrações à base de esteroides podem melhorar a condição patológica ao diminuir a inflamação, reduzindo assim a compressão do nervo. Contudo, trata-se de resultados pouco significativos e com alívio temporário da dor. Segundo a American Academy of Orthopaedic Surgeons, fármacos como anti-inflamatórios não esteroides, antiepilépticos, antidepressivos e piridoxina, carecem de recomendação.⁷⁸ Em casos moderados a graves, o tratamento pode incidir na cirurgia após o fracasso das terapêuticas não farmacológicas, no entanto, os resultados não são consistentes ao comparar o tratamento cirúrgico e as infiltrações com esteroides.⁷⁹

4.8. Radiculopatias

A radiculopatia é produzida como consequência da compressão das raízes nervosas do plexo cérvico-braquial, torácico ou lombossacral. Possíveis causas são alterações nos discos intervertebrais e degenerações anatómicas (discais, articulações vertebrais), que originam um processo inflamatório nas estruturas nervosas provocando a dor neuropática. São observadas alterações sensitivas e motoras características da neuropatia, cuja distribuição depende da raiz afectada.

4.8.1. Tratamento das radiculopatias

O tratamento de primeira linha incide em anticonvulsivantes como a pregabalina e gabapentina que estabilizam a membrana neuronal e antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e nortriptilina. Os inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, tal como noutras condições de dor neuropática, apresentam resultados positivos. Os opióides apresentam níveis de evidência baixos e a sua combinação com antiepilépticos e antidepressivos tricíclicos é ineficaz ou pouco eficaz. A utilização de infiltrações epidurais com esteroides pode aliviar a curto prazo a dor. Como tratamento não farmacológico encontra-se a cirurgia.

4.9. Síndrome doloroso regional complexo

O síndrome doloroso regional complexo, assim denominado pela IASP em 1994, foi dividido em tipo I e II, diferenciando-se pela presença de uma lesão nervosa real em que a dor

não se limita ao território de inervação do nervo lesado no SDRC tipo II. Nesta situação, a dor neuropática é multifactorial, existindo factores que predispõem o aparecimento da dor neuropática como factores genéticos, anomalias metabólicas como diabetes e outros factores como osteoporose, outras neuropatias, etc. O seu aparecimento é desencadeado por varias situações como traumatismos, imobilização excessiva ou reabilitação inadequada.³ A sintomatologia assenta na dor espontânea, alodinia, a nível motor há debilidade, tremores e distonia, surgindo também manifestações simpáticas como sudoração, edema e alterações do fluxo sanguíneo cutâneo.

4.9.1. Tratamento do síndrome doloroso regional complexo

O tratamento é realizado com antiepilépticos (gabapentina e pregabalina) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), tal como noutros síndromes neuropáticos. A utilização de opióides tem fraca evidência clínica, tal como os anti-inflamatórios não esteroides. A utilização de agentes tópicos como lidocaína e capsaicina apresentam resultados positivos.

4.10. Dor neuropática oncológica

A dor neuropática pode aparecer ou ser inclusivamente a primeira manifestação clínica da doença oncológica. As causas da dor neuropática podem ser directamente relacionadas com a tumor (compressão ou infiltração) ou iatrogénicas (tratamento e meios de diagnóstico do tumor). A dor neuropática de origem oncológica pode apresentar-se sobre várias formas já que engloba uma serie de processos como compressão (radiculopatias), polineuropatias com envolvimento dos nervos periféricos, neuropatias sensoriais, etc.

4.10.1. Tratamento da dor neuropática oncológica

Como primeira linha de tratamento, são recomendados antidepressivos tricíclicos como nortriptilina, inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina como a duloxetine e venlafaxina e anticonvulsivantes como pregabalina, gabapentina e carbamazepina (neuralgia do trigémio). Como segunda linha utiliza-se opióides, tramadol e lidocaína tópica. Como terceira linha estão outros antidepressivos (bupropiom, paroxetina, citalopram) e anticonvulsivantes (lamotrigina, topiramato, etc.), capsaicina tópica e antagonistas dos receptores NMDA. Para a EFNS a gabapentina apresenta grau de evidência A e grau B de evidência para os antidepressivos tricíclicos como amitriptilina e tramadol.

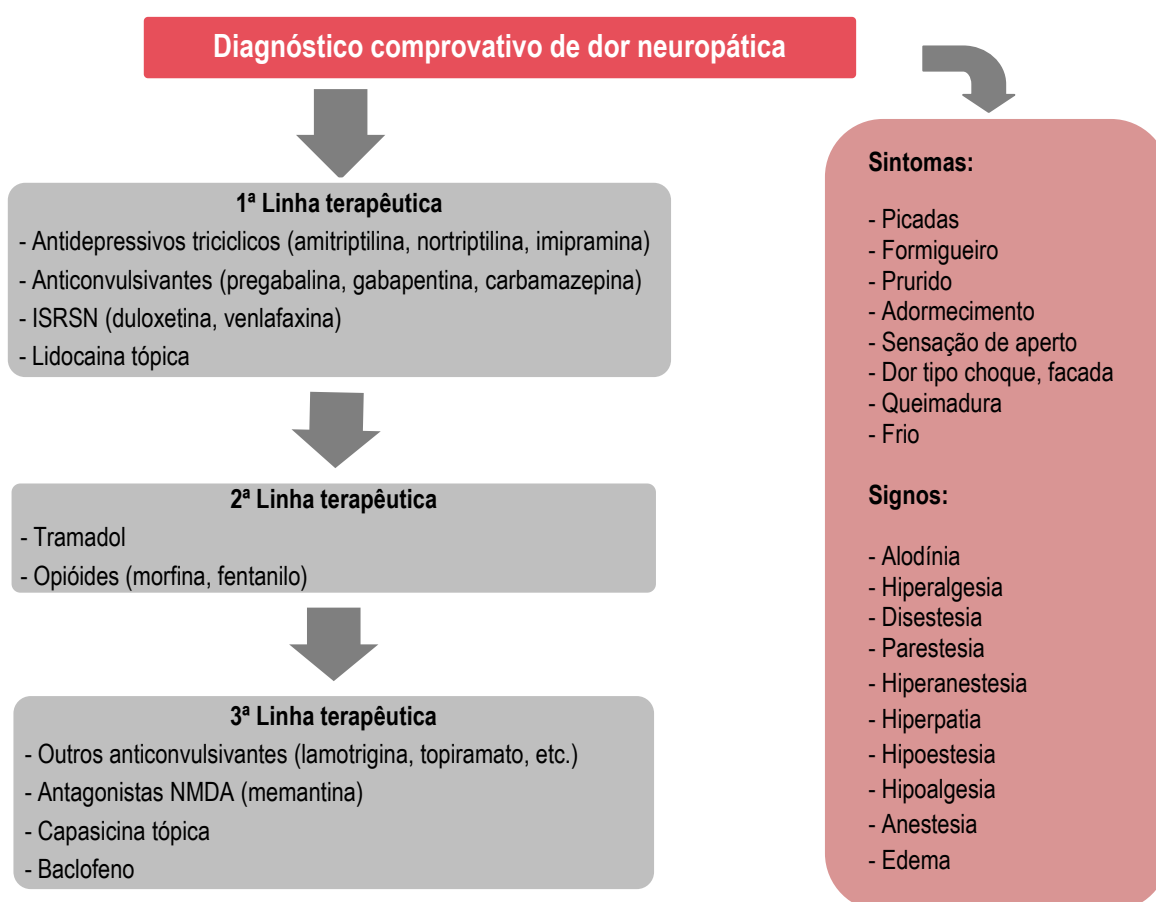
Capítulo 5

5. Discussão e síntese dos resultados

A análise das diversas linhas orientadoras implementadas noutros países, permitiu estabelecer critérios e abordagens terapêuticas imprescindíveis para o tratamento da dor neuropática. O objectivo centra-se na necessidade de implementar estratégias concretas para obter procedimentos terapêuticos coerentes e simplificados, capazes de responder às diversas questões mentoras deste estudo. De forma a especificar e sintetizar a informação obtida, é exposto seguidamente a análise dos dados obtidos no estudo.

No seguinte diagrama, é apresentada de forma generalista a terapêutica da dor neuropática, sintomatologia e signos.

Diagrama 1: Linhas gerais de tratamento da dor neuropática



As características dos fármacos utilizados para tratar a dor neuropática apresentam-se na tabela seguinte.

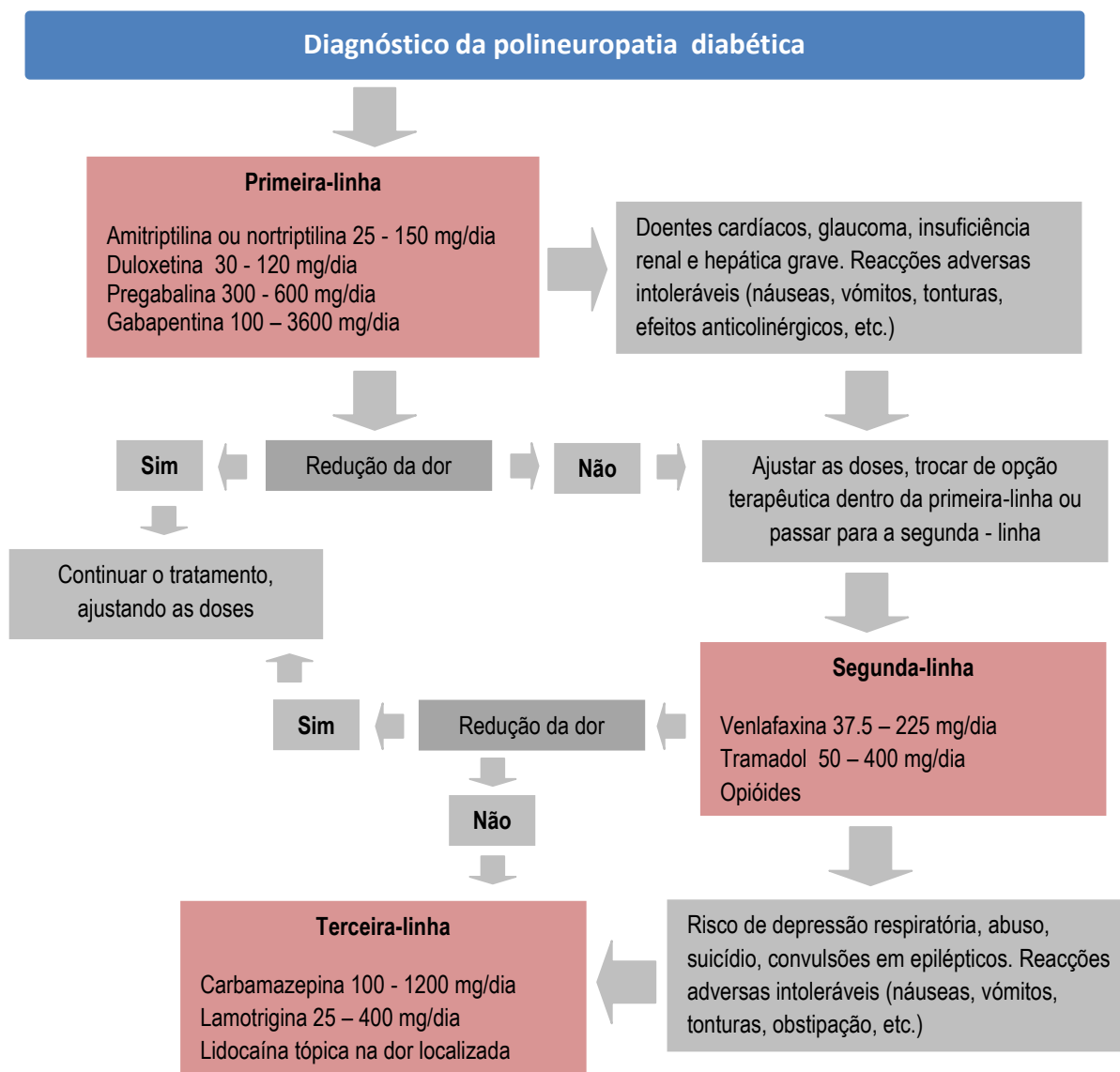
Tabela 50: Considerações dos fármacos por linhas terapêuticas

Fármacos	Doses terapêuticas	Tempo	Principais efeitos secundários	Precauções especiais	Custo
Fármacos de primeira-linha					
Antidepressivos Tricíclicos					
Nortriptilina Amitriptilina Imipramina	25 – 150 mg/dia	6 – 8 semanas	Sedação, efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turba, retenção urinária)	Doenças cardíacas, glaucoma, convulsões, risco de suicídio, uso associado a tramadol	€
Inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina					
Duloxetine	30 – 120 mg/dia	4 semanas	Náuseas	Disfunção hepática, insuficiência renal, uso associado ao tramadol	€€
Venlafaxina	37.5 – 225 mg/dia	4 – 6 semanas	Náuseas	Doenças cardíacas, síndrome de abstinência com a descontinuação repentina. Uso associado ao tramadol	€
Anticonvulsivantes					
Gabapentina	100 – 3600 mg/dia	3 – 8 semanas	Sedação, tonturas, edema periférico	Insuficiência renal	€
Pregabalina	150 – 600 mg/dia	4 semanas			€€
Carbamazepina ¹	100 – 1200 mg/dia	4 semanas	Sonolência, náuseas, tonturas, ataxia	Insuficiência hepática, alterações hematológicas	€
Agentes tópicos					
Lidocaina	3 emplastos/dia	3 semanas	Eritema cutâneo, rash cutâneo	Insuficiência renal, disfunção hepática grave	€€€
Fármacos de segunda-linha					
Opióides					
Fentanilo	25 – 100 µg/h	4 semanas		Abuso, dependência, depressão respiratória.	€
Morfina	15 – 200 mg/dia	4 – 6 semanas	Náuseas, vômitos, obstipação, sonolência, tonturas	Abuso, risco de suicídio, síndrome de abstinência	€€
Tramadol	50 – 400 mg/dia	4 semanas		Abuso, aumento do risco de convulsões em pacientes epilépticos. Uso associado a antidepressivos	€€
Fármacos de terceira-linha					
Outros anticonvulsivantes					
Lamotrigina	25 – 400 mg/dia	4 – 6 semanas	Sonolência, tonturas, vertigens, rash cutâneo	Disfunção renal e hepática	€
Oxcarbazepina	300 – 1800 mg/dia	4 semanas	Fadiga, sonolência, tonturas, hiponatremia	Insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hipersensibilidade	€
Outros antidepressivos					
Citalopram	10 – 40 mg/dia	4 semanas	Náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, agitação, tremores	Associação a IMAOs, convulsões, suicídio, glaucoma.	€
Paroxetina		4 semanas			€
Bupropiom	100 – 400 mg/dia	3 semanas	Insónia, anorexia, agitação, cefaleias, zumbidos	Doença convulsiva, doença hepática	€€
Antagonistas dos receptores NMDA					
Memantina	10 – 20 mg/dia	4 – 6 semanas	Tonturas, cefaleias, obstipação, sonolência	Risco em pacientes epilépticos	€€€
Agentes tópicos					
Capsaicina	0.025%	4-6 semanas	Irritação cutânea, queimadura	Sensibilidade cutânea	€
Agonista específico do receptor GABA_B					
Baclofeno	40 – 80 mg/dia	4 semanas	Sonolência, tonturas, ataxia, sedação	Insuficiência renal, epilepsia, doenças nervosas, ulcera péptica	€

¹ Primeira-linha na nevralgia do trigémino.

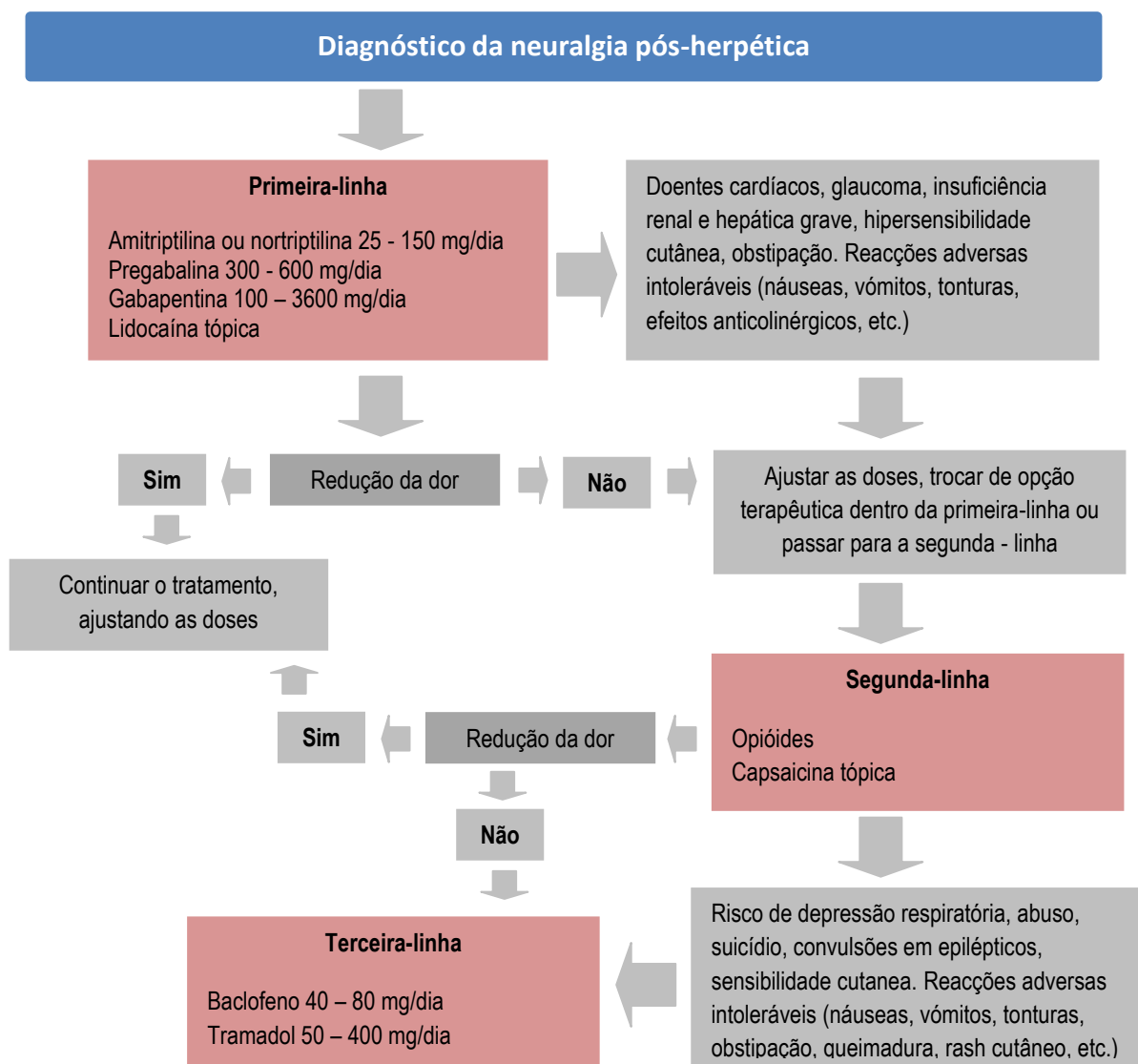
O estabelecimento de um algoritmo para tratar a dor neuropática é essencial, pois possibilitará criar linhas orientadoras que concluam no objectivo deste estudo – tratar a dor neuropática.

Diagrama 2: Algoritmo I – Polineuropatia diabética



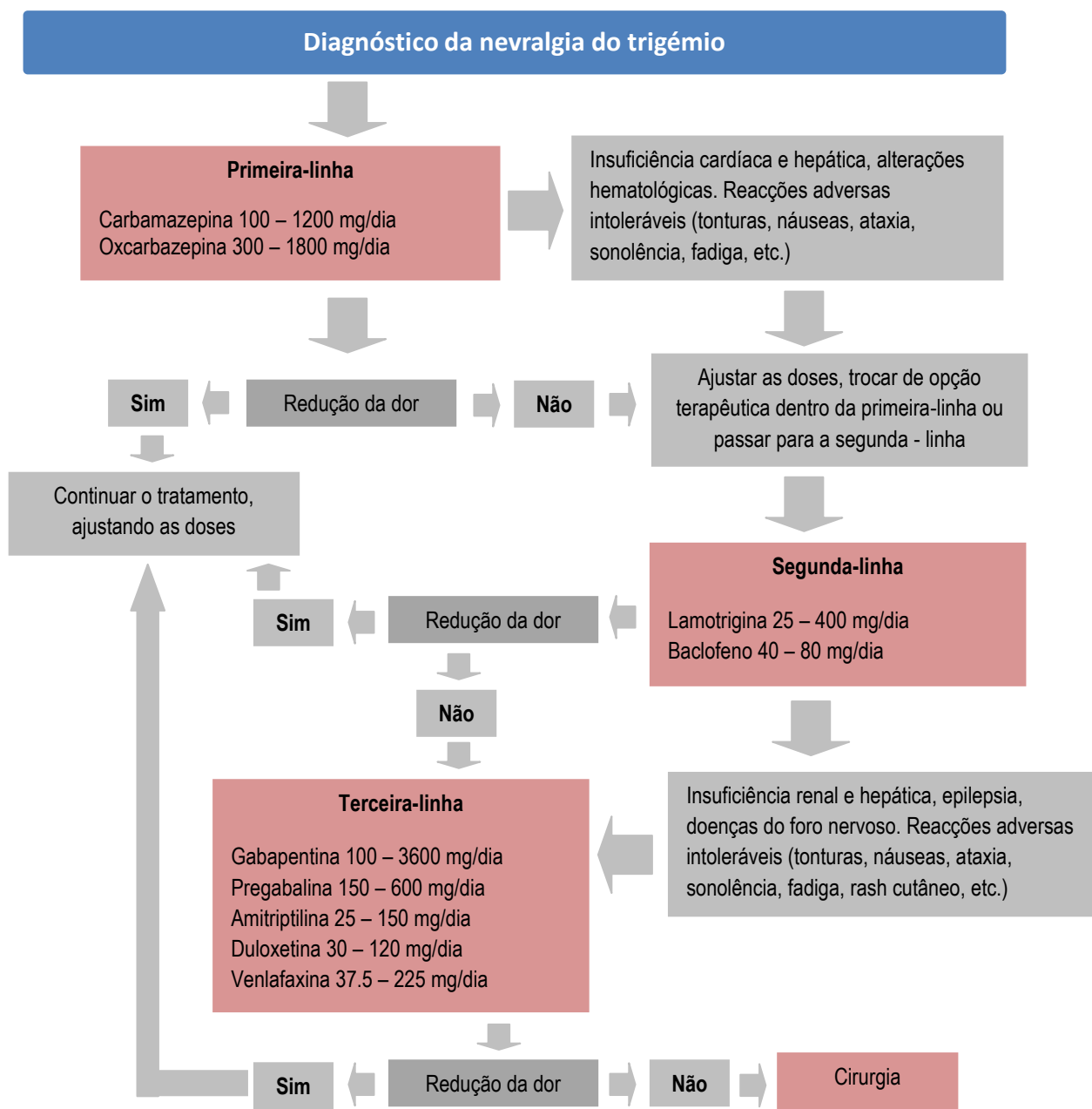
Recomenda-se iniciar o tratamento com doses reduzidas e avaliar as reacções adversas, tolerabilidade e doenças concomitantes antes de optar por outra linha terapêutica.

Diagrama 3: Algoritmo II – Neuralgia pós-herpética



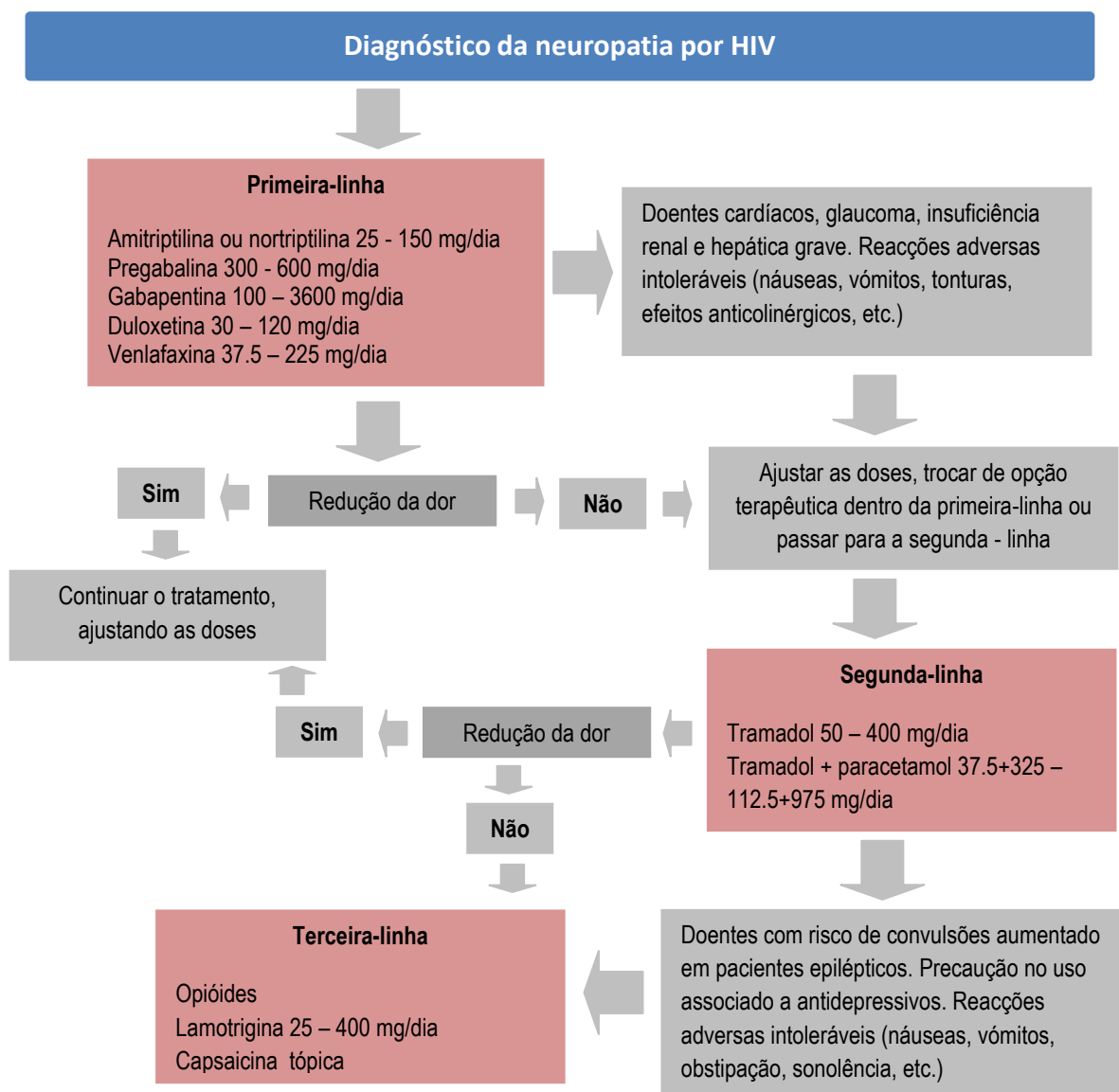
As recomendações para o tratamento da neuralgia pós-herpética assentam nos antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e opióides, que podem ser conjugados com os agentes tópicos para maior eficácia no alívio da dor.

Diagrama 4: Algoritmo III – Nevralgia do trigémio



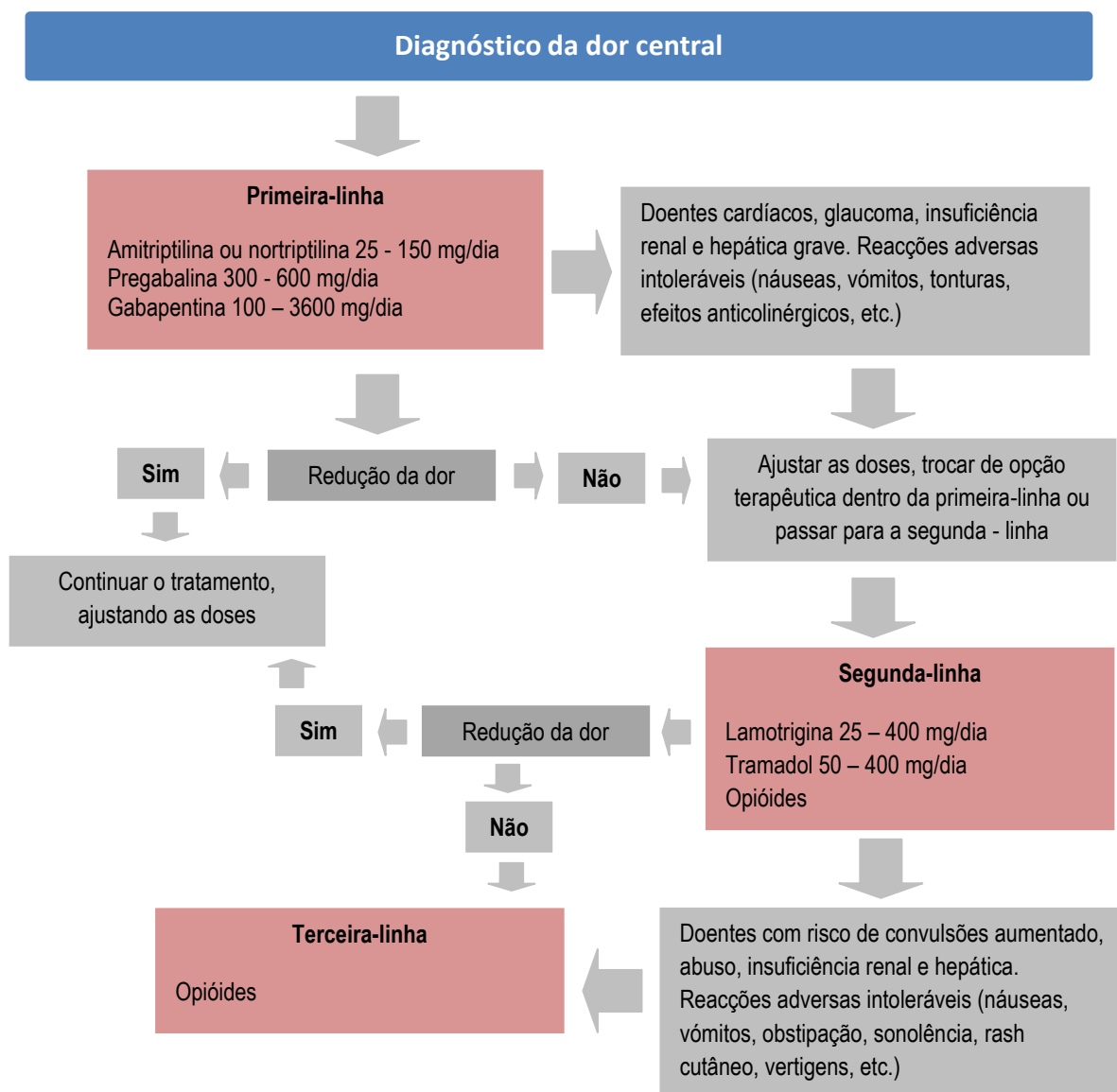
A nevralgia do trigémio é tratada com carbamazepina e oxcarbazepina, baseado em níveis de eficácia A e B. A oxcarbazepina pode inclusivamente ser o fármaco de eleição por possuir menor potencial de interação com outros fármacos.

Diagrama 5: Algoritmo IV – Neuropatia por HIV



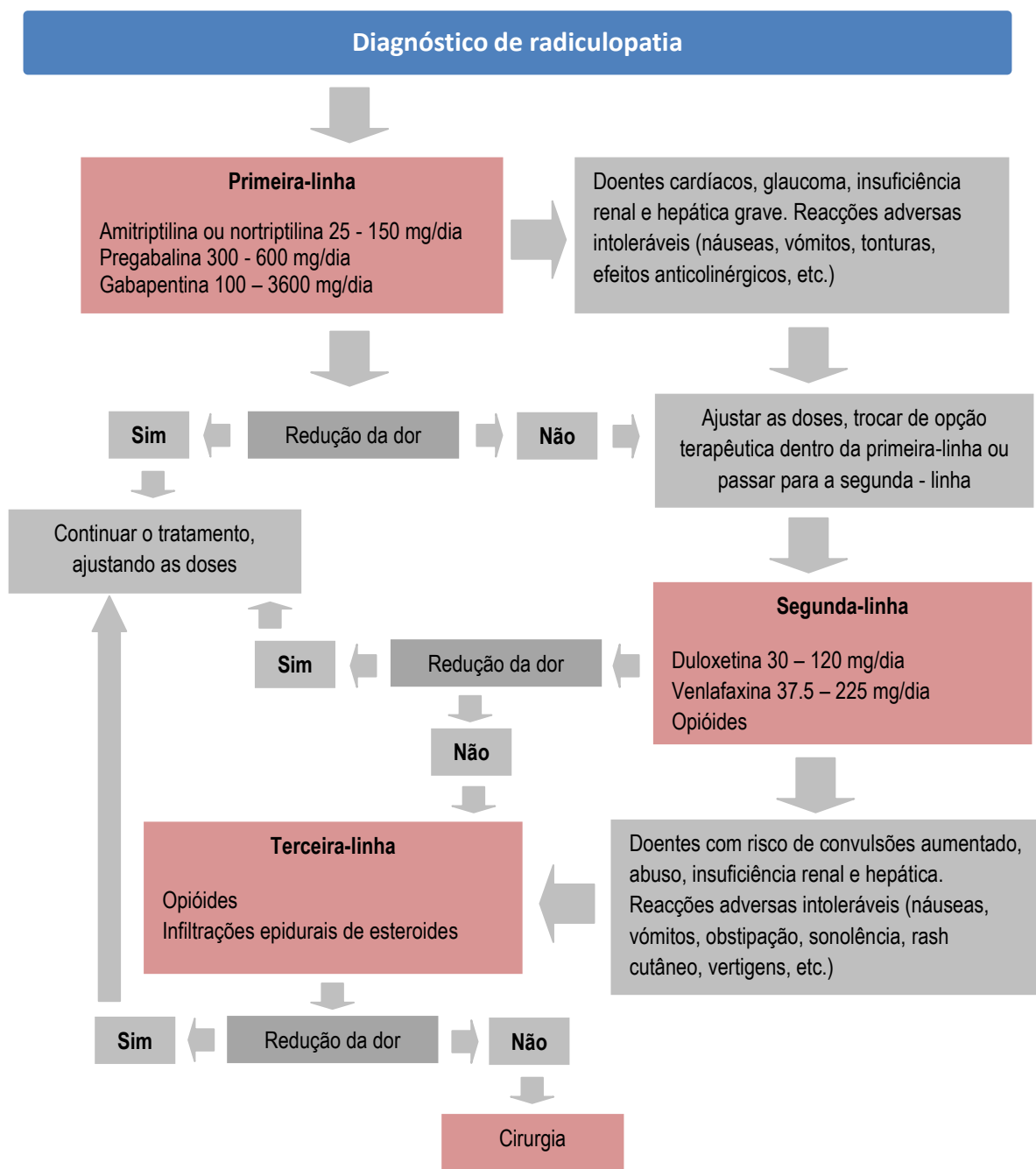
Com nível de eficácia A surgem fármacos como a capsaicina tópica (emplastos) e os canabinóides (não utilizados em Portugal). Estudos controlados randomizados recentes encontraram eficácia em pacientes que fumaram cânabís (1 - 8% tetrahydrocannabinol por 5 dias) no controlo da intensidade da dor.³⁷

Diagrama 6: Algoritmo V – Dor central



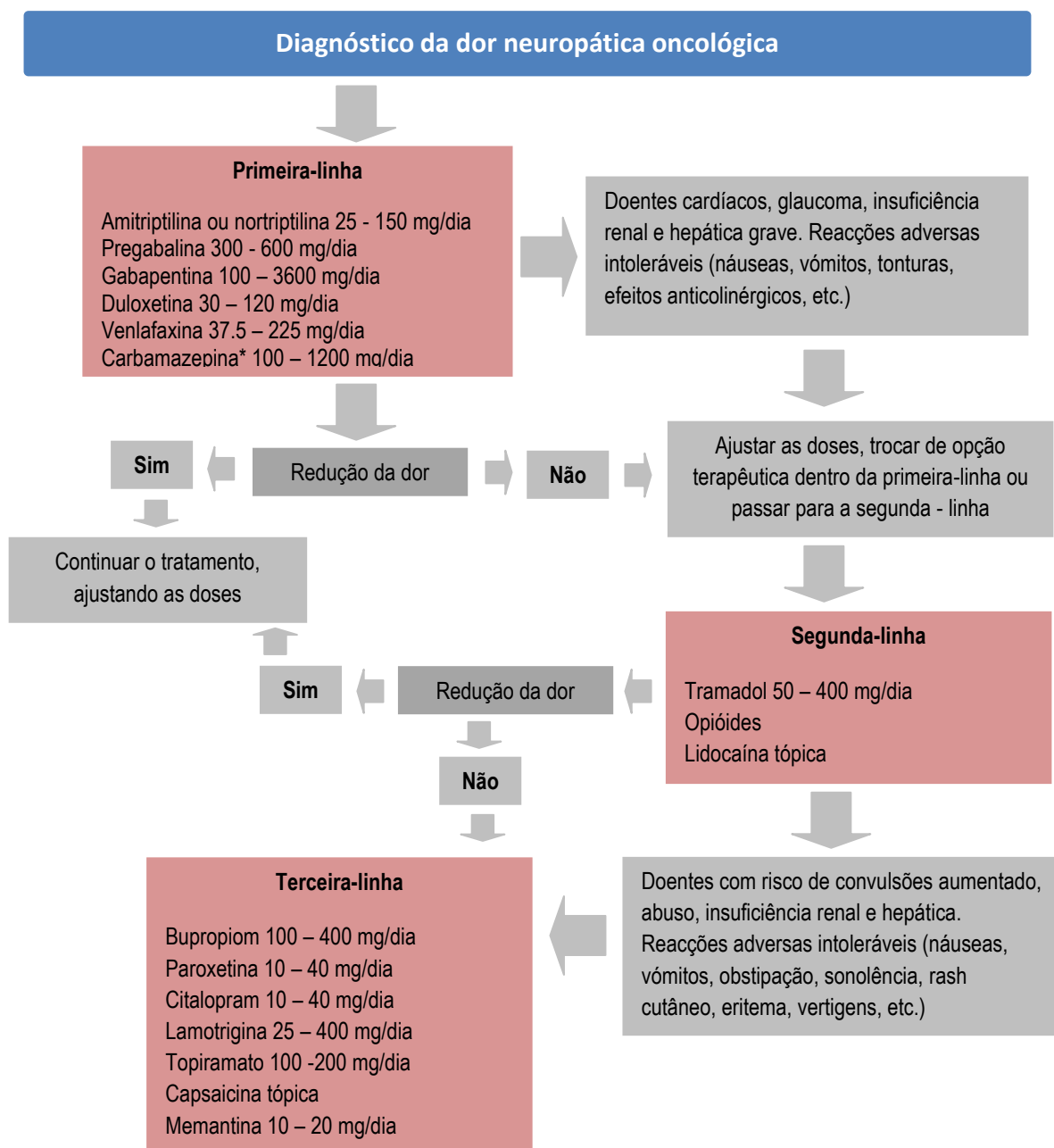
As recomendações baseiam-se nos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, com níveis de eficácia comprovados em vários estudos. A utilização de canabinóides é sustentada na dor central provocada por esclerose múltipla, quando os tratamentos anteriores falharam.³⁷

Diagrama 7: Algoritmo VI – Radiculopatias



Os fármacos opióides apresentam fraca evidência no controlo da dor por radiculopatias. As infiltrações de esteroides aliviam a dor a curto prazo, pelo que se tornam numa opção terapêutica pouco vantajosa.

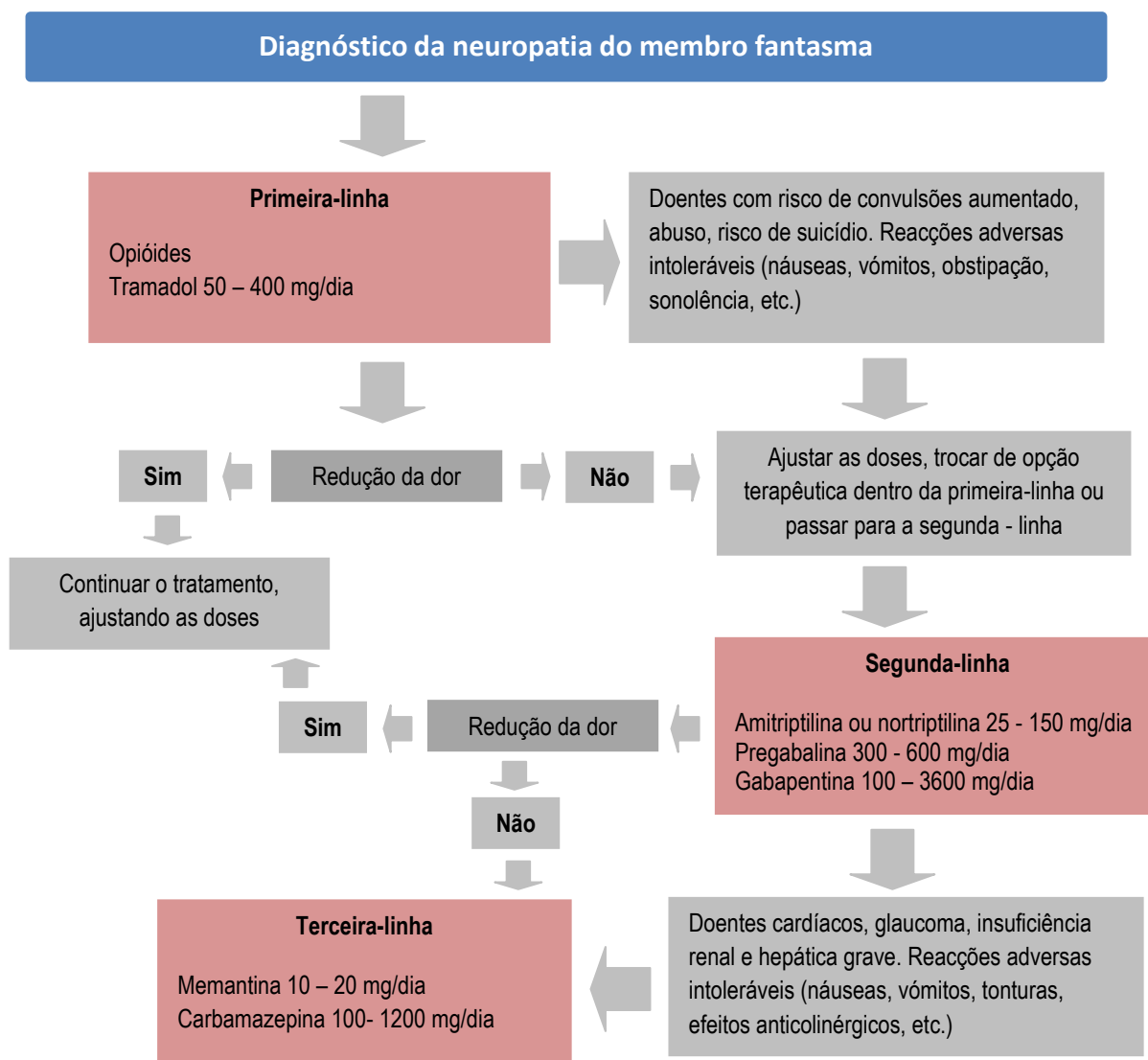
Diagrama 8: Algoritmo VII – Dor neuropática oncológica



*Tratamento de primeira-linha da nevralgia do trigémio.

A dor neuropática oncológica pode ter origens diversas. Se a origem for directamente relacionada com o tumor podemos presenciar neuralgias cranianas como neuralgia do glossofaríngeo, trigémio, mononeuropatias (compressão de um nervo intercostal), plexopatias (plexo braquial, lombossacral). Outra possibilidade é a dor neuropática associada à quimioterapia (neuropatia periférica tóxica por degeneração axonal e gangliopatia). Estas variantes implicam linhas terapêuticas que se ajustam às linhas convencionais do tratamento da dor neuropática.

Diagrama 9: Algoritmo VIII – Neuropatia do membro fantasma



A dor fantasma constitui a experiência mais dramática da amputação. A sensação provocada pela lesão nervosa pós-amputação podem referir-se a mudanças no tamanho ou posição do membro amputado, assim como sensações reais de calor, frio ou toque. A dor é uma sensação anormal que surge nestes pacientes. Para a maioria dos pacientes, a dor fantasma resolve-se gradualmente ao longo do tempo. Nas situações em que permanece, o leque de opções terapêuticas incide nos opióides como tratamento pós-amputação, de forma a controlar a dor aguda pós-cirúrgica, modificando posteriormente para outros fármacos não opióides. Alguns estudos referem a discrepância de resultados dos anticonvulsivantes e antidepressivos, contudo mantêm-se como linhas terapêuticas deste tipo de dor.

5.1. Estruturação da *Guideline*

O alvo desta dissertação assenta na elaboração de uma *guideline* que simplifique e uniformize a terapêutica da dor neuropática, tornando-se num documento único, fiável e facilmente interpretado pelos profissionais de saúde.

5.1.1. Nome

A terapêutica farmacológica da dor neuropática: linhas orientadoras recomendadas.

5.1.2. Resumo

A dor neuropática é produzida por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial,^{1,2,3} caracterizada por transtornos de sensibilidade e motores. A lesão nervosa poderá ser parcial ou total, implicando danos no sistema nervoso periférico e/ou central³. Estima-se que 7% da população em Portugal¹² e 7-8% da população na Europa³⁷ sofre de dor neuropática.^{30,31} A etiologia da dor neuropática é variável, apresentado uma serie de sintomas que oscilam segundo a condição clínica da qual resultam. A gestão terapêutica da dor neuropática é feita com base num diagnóstico comprovado de lesão nervosa, centrando-se em fármacos como antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, tramadol, agentes tópicos, agonista específico do receptor GABA_B e antagonistas dos receptores NMDA. As linhas terapêuticas para o tratamento da dor neuropática são recomendadas com base na eficácia e segurança reportada por diversos estudos controlados randomizados, revisões sistemáticas da literatura e guidelines que suportam a superioridade clínica e evidência destes fármacos.

5.1.3. Introdução e objectivos

A dor neuropática define-se como a dor iniciada ou causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial.^{1,2,3} Trata-se de uma dor crónica com um impacto extremamente elevado na qualidade de vida do doente e progressivamente incapacitante. A dor neuropática é resultante de diversas causas como tumores, compressão de nervos, infecções, cirurgia, doenças degenerativas, fármacos, entre outros factores predictores de dor como a diabetes mellitus.^{2,4} O tratamento farmacológico da dor neuropática é essencial mas ao mesmo tempo imprevisível. A resposta ao tratamento variará segundo a dose, efeitos secundários, tolerabilidade e condição clínica a que se destina.^{37,60} O tratamento deve ser ajustado

individualmente, tendo presente o historial clínico, linhas terapêuticas antecedentes e acessibilidade dos fármacos (custos). A necessidade de estabelecer um tratamento que promova a analgesia e que alivie eficazmente a dor, com evidência demonstrada e uma relação custo-efectividade plausível constitui o propósito deste artigo. É feita uma revisão de directrizes com evidência patenteada que permitirá estruturar recomendações terapêuticas específicas.

5.1.4. Métodos

As linhas terapêuticas recomendadas são baseadas na revisão de directrizes referenciadas e clinicamente comprovadas no tratamento da dor neuropática. Foram recolhidas e analisadas guidelines internacionais (Canadá, Estados Unidos, Europa), realizadas por organizações especializadas no tratamento da dor como a *International Association for the Study of Pain* (IASP), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), *Canadian Pain Society* e *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NHS), recentemente publicadas ou actualizadas (2002-2011). Para adquirir estes artigos, fez-se uma pesquisa na base de dados Medline e Cochrane na qual se obtiveram 26 documentos. Para filtrar a pesquisa utilizaram-se limites temporais (2002-2011), cujas publicações sejam do tipo *guideline*, *guidelines* práticas, estudos controlados randomizados (RCT's) e revisões sistemáticas. Utilizou-se como critérios de inclusão publicações actualizadas, clinicamente implementadas em pacientes com dor neuropática definida, escritos em inglês, que apresentassem opções terapêuticas orais e tópicas viáveis e presentemente disponíveis. Excluiu-se condições dolorosas não inflamatórias ausentes de lesão do sistema nervoso (por exemplo: fibromialgia, dor lombar), artigos centrados no diagnóstico e tratamentos preventivos. A abordagem terapêutica considerada neste artigo converge nos fármacos com níveis de evidência comprovados e apoiados pela literatura, efectuando-se comparações de doses, segurança, eficácia e duração do tratamento que geralmente não excede os três meses em estudos controlados randomizados.

5.1.5. Considerações e recomendações gerais

A dor neuropática não pode ser considerada uma doença por si só.^{3,5} A etiologia difusa e a complexidade da lesão ou dano no sistema nervoso, compromete o diagnóstico e consequentemente a decisão terapêutica.^{6,14,15} A adequada avaliação e diagnóstico do processo doloroso são o sucesso do tratamento. A subdivisão da dor neuropática segundo as condições clínicas patológicas garante uma abordagem terapêutica fundamentada e orientada. A avaliação envolve a identificação de comorbidades que emergem do processo doloroso como a depressão, ansiedade, distúrbios do sono, entre outras alterações na qualidade de vida, que poderão afectar a escolha do plano terapêutico.^{16,28,69} Contudo uma reavaliação frequente da condição clínica preserva o estado de saúde do doente. A escolha das linhas terapêuticas tem como base um correcto diagnóstico, mas muitas outras questões podem influenciar a decisão

como os efeitos adversos, as interações medicamentosas, as comorbilidades e os custos a que ascende o tratamento.^{20,36,37,60,64} Relativamente aos custos, a análise económica do tratamento é indispensável, pois nela converge também a decisão.^{12,13,29} Uma comparação de preços por grupo farmacêutico indica que são aceitáveis os custos, havendo pouca variação entre as principais linhas terapêuticas. Embora as recomendações baseadas na evidência encorajam o uso de medicamentos específicos, a abordagem global deve ser reconhecida como um processo por etapas destinado a identificar o medicamento ou combinação de medicamentos, que proporcionam maior alívio da dor e menores efeitos adversos para o paciente.⁵⁵

5.1.5.1. Fármacos de primeira-linha

Antidepressivos Tricíclicos

Esta classe de fármaco apresenta resultados com elevada evidência no tratamento da dor neuropática. O mecanismo de acção reside no bloqueio da recaptção de noradrenalina e serotonina a nível pré-sináptico limitando a hiperalgesia induzida pelos agonistas N-metil-D-aspartato, bloqueio de canais de sódio que permite a estabilização da neuronal a nível periférico e modulação da hiperexcitabilidade neuronal a nível central, acção anti-histamínica sobre os receptores H₁ e H₂, bloqueio de receptores α que poderá eliminar a dor mantida pela estimulação noradrenérgica e estimulação de receptores opióides μ (apesar da fraca afinidade).^{3,36,37,38} Com mais expressão encontram-se as aminas terciárias como a amitriptilina e imipramina e aminas secundárias como a nortriptilina (melhor toleradas). Os efeitos laterais mais comuns são a sedação, confusão, ansiedade, efeitos anticolinérgicos como boca seca, aumento da pressão intra-ocular, obstipação e retenção urinária, hipotensão ortostática. O seu uso é limitado em doentes com distúrbios da condução ou que tenham sofrido enfarte. O tratamento inicia-se com doses baixas e deve ser titulada lentamente até existir um controlo adequado da dor.

Inibidores selectivos da recaptção de noradrenalina e serotonina

São potentes inibidores da recaptção destes neurotransmissores. Tanto a venlafaxina como a duloxetina apresentam fraca acção inibitória na recaptção de dopamina. Apresentam resultados favoráveis no tratamento da dor neuropática em vários RCTs, sobretudo na polineuropatia diabética, neuropatia por HIV e dor neuropática oncológica.^{37,60,64} As reacções adversas são astenia, fadiga, náuseas, vômitos, boca seca, sedação, sonolência, tremores, apresentando especial cuidado em pacientes com insuficiência renal e hepática no caso da duloxetina e em pacientes com risco cardiovascular se o tratamento incidir na venlafaxina.

Ligandos $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio

A gabapentina e a pregabalina unem-se à subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo a libertação de glutamato, noradrenalina e substância P, diminuindo a excitabilidade neuronal.^{3,39,59} A sua evidência é demonstrada em vários estudos, sendo utilizados em várias condições de dor neuropática. As reacções adversas que podem limitar o seu uso são a sonolência, tonturas e edema periférico, que serão reduzidas ao titular gradualmente a dosagem.^{55,61,62,63} O tratamento inicia-se a doses baixas e podem ser necessárias várias semanas para atingir a dose efectiva.^{62,63} Precauções especiais são necessárias em doentes com insuficiência renal.

Carbamazepina

É um antiepiléptico clássico, que bloqueia os canais de sódio voltagem dependentes, inibindo as descargas neuronais repetitivas e a propagação sináptica de impulsos excitatórios em neurónios despolarizados.^{3,37,39,60} A carbamazepina é o fármaco de primeira-linha na nevralgia do trigémio. A sua evidência noutras condições de dor neuropática é pouco sustentada. Efeitos secundários resultantes da administração de carbamazepina são sonolência, ataxia, tonturas, náuseas, fadiga e reacções cutâneas.^{61,62} Podem surgir alterações hematológicas como anemia aplásica, leucopenia e trombocitopenia. Precaução em doentes com a função hepática comprometida.

Lidocaína

Trata-se de um anestésico local que causa um bloqueio do movimento dos iões sódio para o interior das membranas nervosas, provocando um bloqueio reversível na propagação do impulso ao longo das fibras nervosas. Os emplastros de lidocaína a 5% são a única formulação amplamente estudada, constituindo uma opção terapêutica com eficácia demonstrada em neuropatias periféricas e alodínia, inclusivamente em associação a outros fármacos de primeira linha.^{36,37,44} As reacções adversas são rash cutâneo, eritema, sensação de queimadura, prurido e erupção. A sua utilização é restrita em pacientes com disfunção hepática grave, no qual a concentrações excessivas no sangue são possíveis.

5.1.5.2. Fármacos de segunda-linha

Opióides

O benefício dos opióides é justificado constantemente na literatura, numa variedade de condições centrais e periféricas como neuralgia pós-herpética, polineuropatia diabética e neuropatia do membro fantasma.^{36,37,60,64} Contrapondo-se ao benefício clínico demonstrado,

encontram-se as reacções adversas que muitas vezes resultam na descontinuação da terapêutica. Os eventos adversos mais comuns são a obstipação, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência, cefaleias e boca seca.^{3,40} Perante a possibilidade de dependência e alteração do padrão comportamental, a utilização destes fármacos constitui um receio para a sua prescrição.^{66,67} No entanto a evidência demonstra que perante o uso adequado, estas situações tornam-se invulgares.⁴⁴ São considerados tratamento de segunda linha devido aos efeitos laterais, comparativamente com antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, podendo ser persistentes ao longo do tratamento. Além disso, a segurança de um tratamento a longo prazo não foi estudado sistematicamente. Dentro deste grupo, os fármacos utilizados são o fentanilo e a morfina, cujo tratamento é reservado para doentes que não respondem convenientemente aos fármacos de primeira linha.

Tramadol

O tramadol apresenta um mecanismo dual de acção farmacológica que consiste na actividade agonista sobre os receptores μ , apesar de que esta afinidade é muito inferior ao efeito exercido pela morfina.^{3,32} Por outro lado, produz o bloqueio da recaptção das aminas sinápticas, efeito similar ao que ocasionam os inibidores da monoaminooxidasa. Inibe a recaptção de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, impedindo a transmissão da dor através da medula. Pacientes com diferentes tipos de neuropatias como polineuropatia diabética e neuralgia pós-herpética sentiram diminuída a dor e melhoria na qualidade de vida.^{36,37,60} Comparativamente aos fármacos opióides, o risco de abuso de tramadol também se encontra presente. Os efeitos adversos são comuns aos opióides. A administração de tramadol pode precipitar crises convulsivas em pacientes com antecedentes de convulsões e a sua associação a fármacos serotoninérgicos como duloxetina, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, entre outros pode aumentar o risco de síndrome de serotonina.

5.1.5.3. Fármacos de terceira-linha

Antidepressivos

A utilização de inibidores selectivos da recaptção de serotonina no tratamento da dor neuropática sugerem todavia fraca evidência. Uma revisão Cochrane divulgou apenas evidências limitadas.^{70,71} O citalopram e paroxetina apresentam efeitos positivos na polineuropatia diabética, enquanto que a fluoxetina não apresentou qualquer benefício.^{36,60,69} O bupropiom inibe a recaptção de dopamina e noradrenalina, com benefício em algumas condições neuropáticas.⁶⁹ Os efeitos adversos dos inibidores selectivos da recaptção de serotonina são náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, agitação e tremores, com especial atenção em pacientes com risco de convulsões, suicídio e glaucoma. O bupropiom apresenta reacções adversas como insónia, anorexia, agitação, cefaleias e zumbidos. Ensaio clínico demonstram que citalopram, paroxetina e bupropiom podem constituir uma linha terapêutica

quando os antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina não são efectivos.

Anticonvulsivantes

A acção dos anticonvulsivantes reside na estabilização da membrana neuronal ao diminuir as descargas ectópicas nos nervos lesionados, mediante mecanismos variados, segundo o tipo de fármaco. Em linhas gerais, os antiepilépticos facilitam a neurotransmissão inibitória (GABA), diminuem a neurotransmissão excitatória (glutamato) e modulam os canais iónicos existentes na membrana neuronal (bloqueio de canais de sódio e cálcio e activação de canais de potássio).^{62,63} A lamotrigina actúa sobre os canais de sódio voltagem dependentes, estabilizando a membrana neuronal. O ácido valpróico obteve resultados positivos para neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética em três estudos, no entanto, outros estudos controlados randomizados resultaram negativos. Três ensaios clínicos controlados randomizados de placebo – oxcarbazepina em pacientes com polineuropatia diabética foram publicados, dos quais um foi positivo e os outros dois negativos.⁶⁰ A carbamazepina é o tratamento de primeira linha da nevralgia do trigémio, mas perante outras condições clínicas a sua evidência é reduzida.^{37,60} Estes fármacos constituem opções terapêuticas quando os fármacos de primeira e segunda linha não respondem.

Antagonistas dos receptores NMDA

A eficácia da memantina é comprovadamente limitada ou inexistente.⁶⁰ Segundo a *European Federation of Neurological Societies* estes fármacos, assim como as benzodiazepinas (lorazepam) são ineficazes na dor neuropática.⁶⁹

Capsaicina

A capsaicina é um agente tópico agonista selectivo do receptor de potencial transitório tipo vanilóide 1 (TRPV1) presente nas fibras C e em menor extensão nas fibras Aδ. Reduz e previne a acumulação de substância P nos neurónios sensoriais periféricos, bloqueando o impulso doloroso. As reacções adversas comuns são irritação cutânea e sensação de queimadura, pelo que deve utilizar-se com precaução em presença de sensibilidade cutânea. . A capsaicina a 0.075% (creme) tem demonstrado benefício em alguns ensaios clínicos randomizados,^{37,69} contudo as reacções de queimadura geradas localmente devido à necessidade de várias aplicações, podem comprometer a sua eficácia. Recentemente, a aplicação única de concentrações de capsaicina a 8% através de emplastos para 30, 60 ou 120 minutos, comparado a aplicações de capsaicina a baixas concentrações (0,04%), revelou benefício de 2 para 12 semanas na neuropatia pós-herpética e neuropatia por HIV, sendo efectivo emplastos analgésico para 60 minutos na neuropatia pós-herpética e de 30 minutos na neuropatia por HIV.⁶⁵

Agonista específico do receptor GABA_B

O baclofeno é um relaxante muscular agonista específico do receptor GABA_B metabotrópico, utilizado na prática clínica para o tratamento da espasticidade da musculatura esquelética.⁷² Os efeitos secundários são sonolência, ataxia, sedação e tonturas. O mecanismo pelo qual proporciona analgesia pensa-se estar relacionado com a inibição da libertação de glutamato nas terminais aferentes primárias (Aδ e C).³ A evidência clínica demonstrada nos diversos estudos aponta para níveis baixos de recomendação.

5.1.6. Resultados

As recomendações para o tratamento da dor neuropática baseiam-se em três linhas terapêuticas. Para melhor utilização dos recursos terapêuticos, a avaliação da condição neuropática incidente é essencial, permitindo uma discriminação particularizada dos fármacos.

Polineuropatia diabética

A polineuropatia diabética foi definida pela *IASP*, cujos critérios incluem pacientes com tratamento de insulina diária ou hipoglicemiante oral que sofrem de dor crónica à mais de três meses localizado nos pés ou mãos e com evidência de um exame físico que determina uma neuropatia distal simétrica (perda ou diminuição bilateral dos reflexos tendinosos profundos, diminuição da sensibilidade para o tacto, punções, frio ou vibração nos pés ou mãos e pés).³ A primeira linha para o tratamento da polineuropatia diabética é amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia), preabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia).³⁷ Em presença de reacções adversas que impeçam a continuação do tratamento ou doentes que apresentem precauções especiais, a segunda linha terapêutica será venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia), tramadol (50 – 400 mg/dia) ou fármacos opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h). Como terceira linha terapêutica encontra-se a carbamazepina (100 – 1200 mg/dia), lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou emplastos de lidocaína a 5% (3 emplastos/dia) que podem ser utilizados em associação com a primeira linha terapêutica. A combinação de opióides com gabapentina ou nortriptilina é plausível.

Neuralgia pós-herpética

A neuralgia pós-herpética é uma consequência comum do *herpes zoster*, cujos factores que reactivam o vírus latente são desconhecidos, existindo um ponto comum a todas as manifestações desta condição, a imunossupressão.^{3,37} A definição de neuralgia pós-herpética determina a presença de dor superior a três meses após a erupção das vesículas e formação das crostas provocadas pelo vírus. O tratamento incide nos antidepressivos tricíclicos como amitriptilina e nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 –

3600 mg/dia) e/ou lidocaína tópica (emplastos a 5%) como primeira linha terapêutica. Após período de avaliação e a resposta ao tratamento não for positiva, sugere-se opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h) ou capsaicina tópica 0.025%. A terceira linha terapêutica é considerada na ausência de evidência das linhas anteriores optando-se por baclofeno (40 – 80 mg/dia) ou tramadol (50 – 400 mg/dia). Outras opções terapêuticas como memantina e lorazepam não apresentaram qualquer alívio da dor.

Neuralgia do trigémio

A neuralgia do trigémio é caracterizada por dor intensa e unilateral (como choques eléctricos), resultantes de sequelas traumáticas, processos degenerativos fisiológicos associados à compressão vascular⁷⁷ ou infecções virais, lesões tumorais, esclerose múltipla, aneurismas e comprometimento alveolar após extração dentária.⁷⁵ O tratamento de primeira linha é a carbamazepina (100 – 1200 mg/dia) ou oxcarbazepina (300 – 1800 mg/dia). A oxcarbazepina pode ser a opção de eleição por apresentar menor potencial de interacção farmacológico. A presença de alterações hematológicas, casos de insuficiência cardíaca ou hepática, ou reacções adversas insuportáveis, recomenda-se como segunda linha lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou baclofeno (40 – 80 mg/dia). Como terceira linha sugere-se gabapentina (100 – 3600 mg/dia), pregabalina (150 – 600 mg/dia), amitriptilina (25 – 150 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia) ou venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia). Se não existir remissão da dor com os fármacos, pode considera-se a cirurgia.

Dor central

A dor central produz-se a nível medular e cerebral por trauma, esclerose múltipla, lesão vascular (enfarte, hemorragias ou mal formações arteriovenosas), infecção (HIV, tuberculose espinal) e tumores.^{60,80} Pode produzir-se degeneração da medula espinal por défice de vitamina B₁₂, disrafismo e siringomielia. O tratamento de primeira linha recomendado é amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). Como segunda e terceira linha terapêutica sugere-se lamotrigina (25 – 400 mg/dia), tramadol (50 – 400 mg/dia) ou opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h).

Neuropatia por HIV

Está associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. A sua origem pode ser directamente correlacionada com a infecção dos neurónios do gânglio da raiz dorsal e/ou infiltração local dos macrófagos activos que segregam citocinas neurotóxicas e outros metabolitos.^{3,37,60} A própria terapia anti-retroviral pode originar neuropatia tóxica anti-retroviral. As recomendações para a primeira linha de tratamento são amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 – 3600 mg/dia), duloxetina (30 – 120

mg/dia) ou venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia). Como segunda linha terapêutica apresenta-se o tramadol (50 – 400 mg/dia) ou tramadol em associação com paracetamol (37,5+325 – 112.5+975 mg/dia). Opióides fortes como a morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h), lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou capsaicina tópica, são as opções de terceira linha. A associação a agentes tópicos como capsaicina e lidocaína pode incrementar os resultados positivos do tratamento. Estudos controlados randomizados recentes encontraram eficácia em pacientes que fumaram cânabís (1 – 8% tetrahydrocannabinol por 5 dias) no controlo da intensidade da dor.³⁷

Neuropatia do membro fantasma

A neuropatia do membro fantasma é uma condição comum pós-amputação traumática. Pensa-se que a dor possa ser causada por mecanismos periféricos como a sensibilização do corno dorsal pelas descargas ectópicas e aumento da sensibilidade do neuroma e por mecanismos centrais devidos à reorganização das fibras nervosas no córtex cerebral, ocorrendo um remapeamento cortical.⁸¹ Recomenda-se como tratamento de primeira linha opióides fortes como morfina (15 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h) ou tramadol (50 – 400 mg/dia). Em doentes com risco de convulsão, abuso ou suicídio ou reacções adversas intoleráveis, sugere-se como segunda linha amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). A memantina (10 – 20 mg/dia) ou carbamazepina (100 – 1200 mg/dia) podem ser opções de terceira linha. Para a maioria dos pacientes esta dor pode resolver-se gradualmente ao longo do tempo, contudo, nas situações que permanece, os opióides são a eleição como tratamento pós-amputação (controlo a dor aguda pós-cirúrgica), modificando posteriormente para outra classe de fármacos.

Dor neuropática oncológica

A dor neuropática oncológica pode ser consequência directa do tumor (compressão e/ou infiltração) ou iatrogénica (tratamento e meios de diagnóstico tumoral). Recomenda-se como primeira linha amitriptilina ou nortriptilina (25 – 100 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 – 3600 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia), venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia) ou carbamazepina (100 – 1200 mg/dia). Como segunda linha terapêutica sugere-se tramadol (50 – 400 mg/dia), opióides fortes e/ou lidocaína tópica. Em ausência de remissão da dor, a terceira linha de tratamento consiste em inibidores selectivos da recaptação de serotonina como paroxetina e citalopram (10 – 40 mg/dia), bupropiom (100 – 400 mg/dia), lamotrigina (25 – 400 mg/dia), topiramato (100 – 200 mg/dia), memantina (10 – 20 mg/dia) e/ou capsaicina tópica. o tratamento da dor neuropática oncológica ajusta-se às linhas convencionais do tratamento da dor neuropática.

Radiculopatias

A radiculopatia é produzida como consequência da compressão das raízes nervosas do plexo cérvico-braquial, torácico ou lombossacral.³ As causas associadas são alterações dos discos intervertebrais e degenerações anatómicas (discos, articulações vertebrais), que originam um processo inflamatório nas estruturas nervosas. Recomenda-se como primeira linha antidepressivos tricíclicos como amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). A titulação deve ser realizada gradualmente e em ausência de remissão da dor, sugere-se duloxetina (30 – 120 mg/dia), venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia) ou opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h). Outras opções terapêuticas como infiltrações epidurais de esteroides podem ser benéficas para alívio da dor aguda. Considerar a cirurgia se o tratamento farmacológico for ineficaz.

5.1.7. Conclusões

As recomendações sugeridas assentam na relação eficácia/segurança dos fármacos, consoante a condição clínica apresentada, nas comorbidades associadas ao processo patológico e nos custos. É de extrema importância estabelecer um diagnóstico confirmativo da lesão nervosa⁷³, para direccionar objectivamente o tratamento farmacológico.^{2,3,6} Uma vez seleccionada a linha terapêutica, torna-se essencial uma avaliação continua do tratamento, de forma a proceder a intervenções terapêuticas (ajuste de doses, associação de fármacos, suspensão do tratamento), se necessário. O tratamento da dor neuropática é dependente da condição clínica apresentada.⁷ No entanto, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, os ligandos $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio e a lidocaína sugerem eficácia demonstrada em praticamente todas as condições de dor neuropática, pelo que se tornam recomendações de primeira linha. A titulação destes fármacos deve ser feita de forma gradual, iniciando-se a doses baixas, reduzindo a probabilidade de eventos indesejáveis. Quando existe intolerância dos efeitos adversos ou precauções especiais que impeçam a utilização desta linha terapêutica, recomenda-se a utilização de opióides como morfina e fentanilo ou tramadol. A associação de opióides com fármacos de primeira linha é uma opção terapêutica com evidência comprovada, permitindo um melhor controlo da dor, caso esta não responda aos fármacos administrados de forma isolada. A utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos e gabapentina, apresenta resultados consistentes. A associação de agentes tópicos como a lidocaína também constitui uma mais valia no controlo da dor neuropática periférica. A carbamazepina e oxcarbazepina são tratamentos de primeira linha exclusivos da nevralgia do trigémio. As várias linhas terapêuticas recomendadas aliviam a dor, contudo poderá ser só um alívio parcial. A implementação de tratamentos não farmacológicos (bloqueio nervoso, radiofrequência, estimulação eléctrica, fisioterapia, acupuntura)^{45,46,47,48,49,50,51} associados às linhas terapêuticas sugeridas podem beneficiar o doente, aliviando a dor mais eficazmente.⁵² Quando todas as possibilidades de tratamento falham, recorrer à neurocirurgia⁵⁴ é algo plausível em casos particulares, devidamente seleccionados.

Capítulo 6

6. Conclusão

*"Não há dores eternas, e é da nossa miserável condição
não poder deter nada que o tempo leva, que o tempo destrói:
nem as dores mais nobres, nem as maiores."*

Florbela Espanca

A dor neuropática é uma dor crónica, persistente e incapacitante, caracterizada pela presença de uma lesão ou doença que afecta o sistema nervoso somatossensorial. Define-se como um síndrome doloroso devido à diversidade de signos e sintomas e à multiplicidade etiológica. É classificada segundo um critério anatómico, que a divide como periférica, central ou mista, cujas causas podem ser de distintas origens: metabólicas, traumáticas, infecciosas, cirúrgicas, doenças degenerativas, compressão nervosa, farmacológicas, etc. A etiologia da dor neuropática implica um quadro doloroso com características comuns a diferentes patologias, sendo o ponto chave do diagnóstico, a identificação e avaliação da lesão ou dano neuronal. A origem da lesão ou doença (central ou periférica) permite subdividir a dor neuropática numa série de condições patológicas, facultando uma diferenciação clínica e uma abordagem particularizada do síndrome doloroso.

A sintomatologia da dor neuropática é uma experiência desagradável, definida como choque eléctrico, queimadura, picada, adormecimento, entre outras sensações reportadas pelo doente. Segundo a descrição clínica, trata-se de uma dor cujos signos são a alodinia, hiperalgesia, hiperestesia, disestesia, hiperpatia, parestesia, hipoalgesia, hipoestesia e anestesia. A afectação das fibras nervosas implica um quadro doloroso difícil de avaliar. A expressão difusa da dor neuropática, converte-a num processo patológico complexo, muitas vezes camuflado e diagnosticado de forma equivocada.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos que se expressa a dor neuropática são multifactoriais. De uma forma simplificada, estes mecanismos radicam num impulso gerado pelo nociceptor aferente primário como resultado da actividade dos canais de sódio existentes nas fibras nervosas periféricas danificadas e pela interacção neuro-imune (sensibilização periférica), originando descargas ectópicas. Consequentemente há uma diminuição da inibição da actividade neuronal em estruturas centrais (devido à perda de neurónios inibitórios) e produz-se a sensibilização central, amplificando e sustentando a entrada sensorial normal. Após a lesão nervosa os neurónios de primeira ordem podem tornar-se hiperexcitáveis, devido à reorganização e redistribuição de canais de sódio na terminação sensorial. Como consequência, há uma diminuição do umbral de despolarização, pelo que se geram descargas neuronais

frequentes e espontâneas. A formação de neuroma é outro processo definido como reorganização estrutural, capaz de modificar as informações sensoriais devido à sua alta sensibilidade.

O impacto social e económico da dor neuropática é extremamente elevado. A degradação da qualidade de vida é evidente nos doentes que sofrem de dor neuropática. Além da sintomatologia agressiva da própria dor crónica, muitos outros factores e patologias podem emergir do processo doloroso, como alterações motoras, perturbações do sono e concentração, depressão, etc. A nível económico, presenciamos custos directamente relacionados com a sucessiva necessidade de cuidados de saúde, custos derivados das patologias fruto da cronicidade da dor e custos promovidos pela incapacidade laboral, estimando-se valores que triplicam comparativamente à população em geral.

A abordagem terapêutica exposta neste trabalho é focalizada numa análise de *guidelines*, estudos controlados randomizados e revisões sistemáticas actuais. O tratamento da dor neuropática assenta em estratégias farmacológicas e não farmacológicas. A terapêutica não farmacológica é uma opção cada vez mais evidenciada, capaz de ajustar-se às necessidades e ao estilo de vida do doente. Várias são as técnicas referidas para o alívio da dor, tais como acupuntura, fisioterapia, bloqueio nervoso, radiofrequência, estimulação eléctrica e cirurgia. O tratamento farmacológico segue uma ampla possibilidade de opções terapêuticas, articulando-se entre si para aliviar a dor eficazmente.

Em linhas gerais, o tratamento farmacológico da dor neuropática considera oito classes de fármacos como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, inibidores selectivos da recaptção de serotonina, opióides, agentes tópicos, antagonistas NMDA e agonistas específicos do receptor GABA_B metabotrópico. Para as várias condições de dor neuropática, exceptuando a nevralgia do trigémio, os antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e inibidores selectivos da recaptção de serotonina constituem a primeira linha terapêutica. No caso particular da nevralgia do trigémio, o tratamento de eleição é a carbamazepina ou oxcarbazepina.

As recomendações do tratamento farmacológico da dor neuropática, incidem na eficácia, segurança e evidência demonstrada nos diversos estudos. Porém, o tratamento deve ser individualizado, tratando-se de uma tarefa complexa. As reacções adversas e/ou a intolerabilidade total ao fármaco comprometem o sucesso da terapêutica. A associação de fármacos das diversas classes, permite em muitas situações, utilizar doses menores, reduzindo os efeitos adversos e melhorando o estado clínico do doente. Entre as associações com benefício reportado encontramos fármacos de primeira linha administrados concomitantemente com opióides, administração de fármacos orais com agentes tópicos como lidocaína e capsaicina ou antidepressivos tricíclicos associados a ligandos α_2 - δ dos canais de cálcio. A coerência do tratamento é sustentada, após uma avaliação cuidadosa do estado clínico do doente, onde se comprova a efectividade da terapêutica pela remissão dos signos e sintomas neuropáticos.

Outras opções farmacológicas tem sido reveladas e apoiadas, tais como a utilização de canabinóides, opióides como a oxicodona e levorfanol e agonistas α_2 -adrenérgicos, porém, a sua comercialização não está disponível em Portugal e será necessário mais estudos que comprovem e demonstrem evidência clínica.

O reconhecimento da dor neuropática e a gestão da própria patologia constituem uma lacuna clínica, originada pelo falta de sensibilização e competências específicas dos serviços

habilitados. Perante uma dor incapacitante, evolutiva e com um impacto estrondoso na qualidade de vida do doente, torna-se essencial que a sua diferenciação e apreciação num primeiro contacto, direcione o doente a cuidados referenciados ou suscite uma imediata intervenção clínica congruente.

Segundo Bell et al. (2008), a intervenção na dor neuropática deverá ser multidimensional, realizada por uma equipa multidisciplinar e com constantes avaliações da evolução da dor neuropática, comorbilidades adjacentes e efectividade da intervenção terapêutica. Desta forma, é possível avaliar exaustivamente a dor e focalizar a terapêutica, permitindo um tratamento fundamentado e aumentando a qualidade de vida do indivíduo.

O objectivo desta dissertação foi clarificar o conceito de dor neuropática e gerar um documento que uniformize a terapêutica com base na evidência demonstrada na bibliografia. Mais estudos são necessários para clarificar os mecanismos da dor neuropática, de maneira a estabelecer uma avaliação universalmente eficaz que permita orientar objectivamente as intervenções terapêuticas.

Referências bibliográficas

- 1- Misha-Miroslav Backonja. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97:785–90.
- 2- Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jamison R, McGrath P, Rajagopal M, Smith M, Sommer C, Wittink H. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Seattle:IASP*.2010. Vol18.
- 3- Gálvez Mateos R. Manual práctico del dolor neuropático. *El Servier*. 2010.
- 4- Qudsia Anjum. Neuropathic pain. *Rawal medical jornal*.2004: 29(1):26-29.
- 5- Haanpää M, Hietaharju A. Central neuropathic pain. *Guide to pain management in low-resource settings*.*Seattle:IASP*.2010:25.
- 6- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR; Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations *Arch Neurol*.2003;60:1524-34.
- 7- Finnerup NB and Jensen TS. Mechanisms of Disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. *Nature Pub*. 2006; vol.2,no.2.
- 8- Scadding J. Neuropathic pain. *ACNR*. 2003. Vol.3.
- 9- Expanding Our Understanding of Central Sensitization,Jeffrey A. Gudin, MD,2004.
- 10- Boroujerdi et al. injury discharges regulate calcium channel $\alpha_2\delta$ subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain*.2008;139:358-66.
- 11- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*.2001;8:1-10.
- 12- Estudo Pfizer, realidade portuguesa do conhecimento da DN.
- 13- Direcção-Geral da Saúde e Associação Portuguesa Para o Estudo da Dor, 2001, Plano Nacional de Luta Contra a Dor. Direcção-Geral da Saúde, Lisboa.
- 14- Robert H., Dworkin PhD, et.al.Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol*. 2003;60:1524-1534.
- 15- Clifford J Woolf, Richard J Mannion. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms , and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
- 16- Plan Nacional para la Enseñanza y Formación en Técnicas y Tratamiento del Dolor.
- 17- William A. Catterall, Alan L. Goldin, Stephen G. Waxman. Voltage-gated sodium channels, introductory chapter.2009. IUPHAR-DB.
- 18- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*.2001;8:1-10.
- 19- Clifford J, Woolf. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management.*Ann Intern Med*.2004;140:441-451.
- 20- Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001;12:447-59.
- 21- Kress M, Izydorczyk I, Kuhn A. N- and L- but not P/Qtype calcium channels contribute to neuropeptide release from rat skin in vitro. *Neuroreport* 2001;12:867-70.

- 22- Long-Sun Ro, Kuo-Hsuan Chang. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J* 2005;28:597-605.
- 23- Devor M. Sodium channels and mechanisms of neurophatic pain. *J Pain*. 2006;7(Suppl 1):S3-S12.
- 24- Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jesen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*. 2008;64:644-53.
- 25- Belmonte C, Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol Pain*.2008;4:14.
- 26- Hylden JL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Effects of spinal kappa-opioid receptor agonists on the responsiveness of nociceptive superficial dorsal horn neurons. *Pain* 1991;44:187-93.
- 27- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic triad:neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*.2007;10:1361-8.
- 28- Bill McCarberg, MD; Richard Billington. Consequences of Neuropathic Pain:Quality-of-life Issues and Associated Costs. *AJMC*.2006; Vol.12.
- 29- The Pain Proposal: a dor crónica em Portugal. 2010.
- 30- McDermott AM, Telle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from cross-section survey. *Eur J Pain*. 2006;10:127-35. At <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090380105000236>
- 31- Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pratic*.2008;8:45-56.
- 32- Neuropathic pain:the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NHS.2010.
- 33- Koichi N, Masaya T. Molecular Biology of Pain: Should Clinicians Care?. *IASP*.2000;Vol.3.
- 34- Ikuhide K, Kuniko I, Jeffery DK. Synaptic Reorganization in the Substantia Gelatinosa After Peripheral Nerve Neuroma Formation: Aberrant Innervation of Lamina II Neurons by Aβ Afferents.*JN*.2000;20(4):1538-1549.
- 35- Clifford J, Woolf. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. Elsevier.2004.
- 36- Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from Canadian pain society. *Pain Res Manage*.2007;Vol.12.
- 37- EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Jornal of Neurol*.2010.
- 38- Ryder S, Stannard C.Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. *BJA*.2005;Vol.5.
- 39- Aaron Vinik. Use of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy.
- 40- Wells J. Opioides en el manejo del dolor neuropático. *R. Iberoamericana del dolor*.2007.nº3.
- 41- Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*.2006;1(1):10-14.
- 42- <http://lipidlibrary.aocs.org/lipids/amides/index.htm>
- 43- Hohmann A, Suplita R. Endocannabinoid Mechanisms of Pain Modulation. *AAPS Journal*.2006;8(4).

- 44- Abram SE, Schlicht CR: Chronic pain management, Clinical Anesthesia. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia: Lippincott, 2001, pp 1435-1462.
- 45- McClain B. C. Newer modalities for pain management. SPA Annual Meeting, 2006.
- 46- Rea W, Kapur S, Mutagi H. Radiofrequency therapies in chronic pain. Oxford journal. 2010;11(2):35-38.
- 47- Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. American Cancer Society Web site. Accessed at <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/ManualHealingandPhysicalTouch/transcutaneous-electrical-nerve-stimulation> on April 14,2011.
- 48- Ellis L. Learn About Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). Intellihealth Web site. Accessed at <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSIHW000/29721/24113/344379.html?d=dmtContent> on March 23,2009.
- 49- Braun J, Braun L. Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Refractory Painful Polineuropathy Induced by Chemotherapy. Rev. Bras. Anesthesiologia.2007; 57: 5: 533-538.
- 50- A. Jiménez-Ramos, J.R. Hernández-Santos, S. Tenopala Villegas, G. Cardona Hurtado, I.M. Narváez Sarmiento, Y. Olvera Sánchez, J.C. Torres Huerta. Spinal cord stimulation in patients with chronic pain: disability and quality of life evaluation. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2010;17(3):147-152.
- 51- Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. Pain Physician.2002;5:156-66.
- 52- J Insausti-Valdivia.T écnicas intervencionistas en el dolor reumático. Radiofrecuencia: técnicas y evidencias. I Simposium del dolor en reumatología. 2006; 2 Supl 1: S28-33.
- 53- Kirkpatrick A. Reflex Sympathetic Dystrophy / Complex Regional Pain Syndrome. Accessed at Reflex Sympathetic Dystrophy Foundation on January 01, 2003.
- 54- Sindou M, Mertens P, Garcia-Larrea L. Surgical Procedures for Neuropathic Pain. Neurosurgery Quarterly.2001;11(1):45-65.
- 55- Robert H. Dworkin, Alec B. O'Connor, Joseph Audette, Ralf Baron, Geoffrey K. Gourlay, Maija L. Haanpaa, Joel L. Kent, Elliot J. Krane, Alyssa A. LeBel, Robert M. Levy, Sean C. Mackey, John Mayer, Christine Miaskowski, Srinivasa N. Raja, Andrew S. C. Rice, Kenneth E. Schmader, Brett Stacey, Steven Stanos, Rolf-Detlef Treede, Dennis C. Turk, Gary A. Walco, Christopher D. Wells. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. Mayo Clin Proc.2010;85(3)(suppl):S3-S14.
- 56- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB,Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.
- 57- Sean C. Grondin and Colin Schieman. Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence and Evaluation Systems. Difficult Decisions in Thoracic Surgery, M.K. Ferguson (ed.).2011.
- 58- Medicina baseada na evidência. Editorial.2001;Vol.3.
- 59- McDonald A, Portenoy R. How to Use Antidepressants and Anticonvulsants as Adjuvant Analgesics in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain.J Support Oncol.2006;4:043-052.
- 60- Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T, Kalso E, Loeser J, Miaskowski C, Nurmikko T, Portenoy R, Rice A, Stacy B, Treede RD, Turk D, Wallace M. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. IASP. 2007;132:237-251.
- 61- Misha-Miroslav Backonja. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. Neurology. 2002;59:S14-S17.
- 62- Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. Neurology 2002;59:S14-S17.

- 63- Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations. *Eur J Neurol.* 2004;11:577-581.
- 64- Oxley J, Tighe E, Daniel T, McHugh M, Willmot N. Guideline for treating patients with neuropathic pain. NHS.2009.
- 65- Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jamison R, McGrath P, Rajagopal M, Smith M, Sommer C, Wittink H. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. :IASP.2010. Vol18.
- 66- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Europ J Pain.* 2006; 10: 667-676.
- 67- Castro J, Benavides C. Opióides en dolor neuropático. *ACED.*2009;Vol. 97-110.
- 68- Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain.* 2005; 113: 251-254.
- 69- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen T, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Europ J Pain.* 2006;13:1153-1169.
- 70- Neuropathic Pain Guide. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010.
- 71- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005454.
- 72- M. Franek, S. Vaculin, R. Rokyta. GABAB Receptor Agonist Baclofen Has Non-Specific Antinociceptive Effect in the Model of Peripheral Neuropathy in the Rat. *Physiol. Res.*2004; 53: 351-355.
- 73- Neurogenic Pain: Diagnosis and Treatment. IASP. 1994:vol II, ed.3.
- 74- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, Controlled Trial of Cannabis-based Medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
- 75- Trigeminal Neuralgia and Persistent Idiopathic Facial Pain. IASP.2011.
- 76- M. Morris, M. Bill. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *Am Fam Physician.*2005;71(3):483-490.
- 77- Frizzo H; Hasse P; Veronese R. Trigeminal neuralgia: an analytic review of the literature. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.* 2004:vol.4:212 – 217.
- 78- Clinical Practice Guideline on the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. American Academy of Orthopaedic Surgeons.2008.
- 79- Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane database.*2008.
- 80- Haanpää M, Hietaharju A. Central Neuropathic Pain. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings.* IASP. 2010.
- 81- Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limb. *Brain.* 1998;121:1603-1630.
- 82- Sodium channels at http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/RBI_Handbook/sg_ls_cs_rbibook_sodium.Par.0001.File.tmp/sg_ls_cs_rbibook_sodium.pdf

Anexo

A terapêutica farmacológica da dor neuropática:

Linhas orientadoras recomendadas

Objectivos: Comparar as linhas terapêuticas propostas por *guidelines* actuais, em pacientes que manifestam dor neuropática definida.

Métodos: Procedeu-se à recolha de literatura nas bases de dados Medline e Cochrane. Foram analisadas e comparadas *guidelines*, propostas por várias organizações mundiais e clinicamente implementadas em pacientes com diversas condições de dor neuropática. Consideraram-se opções terapêuticas orais e tópicas, disponíveis actualmente no mercado.

Resultados: As recomendações para o tratamento da dor neuropática assentam em três linhas terapêuticas. De forma generalista, podemos definir como primeira linha os antidepressivos tricíclicos, inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, ligandos α_2 - δ dos canais de cálcio e lidocaína tópica. A segunda linha é formada pelos opióides fortes e tramadol e como terceira linha sugere-se outros antidepressivos e anticonvulsivantes, antagonistas NMDA, capsaicina tópica e agonistas específicos do receptor GABA_B. A combinação de fármacos também é recomendada.

Conclusões: O diagnóstico confirmativo da lesão neurológica é essencial para uma correcta orientação da estratégia terapêutica. Recomenda-se uma avaliação das cormobilidades e a caracterização da condição neuropática para estabelecer perfis particularizados, ajustando individualmente o tratamento.

Palavras-chave: dor neuropática, tratamento farmacológico, *guidelines* para a dor neuropática, antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, síndromes da dor neuropática

Resumo

A dor neuropática é produzida por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial,^{1,2,3} caracterizada por transtornos de sensibilidade e motores. A lesão nervosa poderá ser parcial ou total, implicando danos no sistema nervoso periférico e/ou central³. Estima-se que 7% da população em Portugal⁸ e 7-8% da população na Europa²⁰ sofre de dor neuropática.^{16,17} A etiologia da dor neuropática é variável, apresentado uma serie de sintomas que oscilam segundo a condição clínica da qual resultam. A gestão terapêutica da dor neuropática é feita com base num diagnóstico comprovado de lesão nervosa, centrando-se em fármacos como antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, tramadol, agentes tópicos, agonista específico do receptor GABA_B e antagonistas dos receptores NMDA. As linhas terapêuticas para o tratamento da dor neuropática são recomendadas com base na eficácia e segurança reportada por diversos estudos controlados randomizados, revisões sistemáticas da literatura e *guidelines* que suportam a superioridade clínica e evidência destes fármacos.

Introdução e objectivos

A dor neuropática define-se como a dor iniciada ou causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial.^{1,2,3} Trata-se de uma dor crónica com um impacto extremamente elevado na qualidade de vida do doente e progressivamente incapacitante. A dor neuropática é resultante de diversas causas como tumores, compressão de nervos, infecções, cirurgia, doenças degenerativas, fármacos, entre outros factores predictores de dor como a diabetes mellitus.^{2,4} O tratamento farmacológico da dor neuropática é essencial mas ao mesmo tempo imprevisível. A resposta ao tratamento variará segundo a dose, efeitos secundários, tolerabilidade e condição clínica a que se destina.^{20,37} O tratamento deve ser ajustado individualmente, tendo presente o historial clínico, linhas terapêuticas antecedentes e acessibilidade dos fármacos (custos). A necessidade de estabelecer um tratamento que promova a analgesia e que alivie eficazmente a dor, com evidência demonstrada e uma relação custo-efectividade plausível constitui o propósito deste artigo. É feita uma revisão de directrizes com evidência patenteada que permitirá estruturar recomendações terapêuticas específicas.

Métodos

As linhas terapêuticas recomendadas são baseadas na revisão de directrizes referenciadas e clinicamente comprovadas no tratamento da dor neuropática. Foram recolhidas e analisadas guidelines internacionais (Canadá, Estados Unidos, Europa), realizadas por organizações especializadas no tratamento da dor como a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, *Canadian Pain Society* e *National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS)*, recentemente publicadas ou actualizadas (2002-2011). Para adquirir estes artigos, fez-se uma pesquisa na base de dados Medline e Cochrane na qual de obtiveram 26 documentos. Para filtrar a pesquisa utilizaram-se limites temporais (2002-2011), cujas publicações sejam do tipo *guideline*, *guidelines* práticas, estudos controlados randomizados (RCT's) e revisões sistemáticas. Utilizou-se como critérios de inclusão publicações actualizadas, clinicamente implementadas em pacientes com dor neuropática

definida, escritos em inglês, que apresentassem opções terapêuticas orais e tópicas viáveis e presentemente disponíveis. Excluiu-se condições dolorosas não inflamatórias ausentes de lesão do sistema nervoso (por exemplo: fibromialgia, dor lombar), artigos centrados no diagnóstico e tratamentos preventivos. A abordagem terapêutica considerada neste artigo converge nos fármacos com níveis de evidência comprovados e apoiados pela literatura, efectuando-se comparações de doses, segurança, eficácia e duração do tratamento que geralmente não excede os três meses em estudos controlados randomizados.

Considerações e recomendações gerais

A dor neuropática não pode ser considerada uma doença por si só.^{3,5} A etiologia difusa e a complexidade da lesão ou dano no sistema nervoso, compromete o diagnóstico e consequentemente a decisão terapêutica.^{6,10,11} A adequada avaliação e diagnóstico do processo doloroso são o sucesso do tratamento. A subdivisão da dor neuropática segundo as condições clínicas patológicas garante uma abordagem terapêutica fundamentada e orientada. A avaliação envolve a identificação de comorbilidades que emergem do processo doloroso como a depressão, ansiedade, distúrbios do sono, entre outras alterações na qualidade de vida, que poderão afectar a escolha do plano terapêutico.^{12,14,45} Contudo uma reavaliação frequente da condição clínica preserva o estado de saúde do doente. A escolha das linhas terapêuticas tem como base um correcto diagnóstico, mas muitas outras questões pode influenciar a decisão como os efeitos adversos, as interações medicamentosas, as comorbilidades e os custos a que ascende o tratamento.^{13,19,20,37,41} Relativamente aos custos, a análise económica do tratamento é indispensável, pois nela converge também a decisão.^{8,9,15} Uma comparação de preços por grupo farmacêutico indica que são aceitáveis os custos, havendo pouca variação entre as principais linhas terapêuticas. Embora as recomendações baseadas na evidência encorajam o uso de medicamentos específicos, a abordagem global deve ser reconhecida como um processo por etapas destinado a identificar o medicamento ou combinação de medicamentos, que proporcionam maior alívio da dor e menores efeitos adversos para o paciente.³⁴

Fármacos de primeira linha

Antidepressivos Tricíclicos

Esta classe de fármaco apresenta resultados com elevada evidência no tratamento da dor neuropática. O mecanismo de acção reside no bloqueio da recaptção de noradrenalina e serotonina a nível pré-sináptico limitando a hiperalgesia induzida pelos agonistas N-metil-D-aspartato, bloqueio de canais de sódio que permite a estabilização da neuronal a nível periférico e modulação da hiperexcitabilidade neuronal a nível central, acção anti-histamínica sobre os receptores H_1 e H_2 , bloqueio de receptores α que poderá eliminar a dor mantida pela estimulação noradrenérgica e estimulação de receptores opióides μ (apesar da fraca afinidade).^{3,19,20,21} Com mais expressão encontram-se as aminas terciárias como a amitriptilina e imipramina e aminas secundárias como a nortriptilina (melhor toleradas). Os efeitos laterais mais comuns são a sedação, confusão, ansiedade, efeitos anticolinérgicos como boca seca, aumento da pressão intra-ocular, obstipação e retenção urinária, hipotensão ortostática. O seu uso é limitado em doentes com distúrbios da condução ou que tenham sofrido enfarte. O tratamento inicia-se com doses baixas e deve ser titulada lentamente até existir um controlo adequado da dor.

Inibidores selectivos da recaptção de noradrenalina e serotonina

São potentes inibidores da recaptção destes neurotransmissores. Tanto a venlafaxina como a duloxetine apresentam fraca acção inibitória na recaptção de dopamina. Apresentam resultados favoráveis no tratamento da dor neuropática em vários RCTs, sobretudo na polineuropatia diabética, neuropatia por HIV e dor neuropática oncológica.^{20,37,41} As reacções adversas são astenia, fadiga, náuseas, vómitos, boca seca, sedação, sonolência, tremores, apresentando especial cuidado em pacientes com insuficiência renal e hepática no caso da duloxetine e em pacientes com risco cardiovascular se o tratamento incidir na venlafaxina.

Ligandos $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio

A gabapentina e a pregabalina unem-se à subunidade $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo a libertação de glutamato, noradrenalina e substância P, diminuindo a

excitabilidade neuronal.^{3,22,36} A sua evidência é demonstrada em vários estudos, sendo utilizados em varias condições de dor neuropática. As reacções adversas que podem limitar o seu uso são a sonolência, tonturas e edema periférico, que serão reduzidas ao titular gradualmente a dosagem.^{34,38,39,40} O tratamento inicia-se a doses baixas e podem ser necessárias várias semanas para atingir a dose efectiva.^{39,40} Precauções especiais são necessárias em doentes com insuficiência renal.

Carbamazepina

É um antiepiléptico clássico, que bloqueia os canais de sódio voltagem dependentes, inibindo as descargas neuronais repetitivas e a propagação sináptica de impulsos excitatórios em neurónios despolarizados.^{3,20,22,37} A carbamazepina é o fármaco de primeira-linha na nevralgia do trigémio. A sua evidência noutras condições de dor neuropática é pouco sustentada. Efeitos secundários resultantes da administração de carbamazepina são sonolência, ataxia, tonturas, náuseas, fadiga e reacções cutâneas.^{38,39} Podem surgir alterações hematológicas como anemia aplásica, leucopenia e trombocitopenia. Precaução em doentes com a função hepática comprometida.

Lidocaína

Trata-se de um anestésico local que causa um bloqueio do movimento dos iões sódio para o interior das membranas nervosas, provocando um bloqueio reversível na propagação do impulso ao longo das fibras nervosas. Os emplastos de lidocaína a 5% são a única formulação amplamente estudada, constituindo uma opção terapêutica com eficácia demonstrada em neuropatias periféricas e alodínia, inclusivamente em associação a outros fármacos de primeira linha.^{19,20,24} As reacções adversas são rash cutâneo, eritema, sensação de queimadura, prurido e erupção. A sua utilização é restrita em pacientes com disfunção hepática grave, no qual a concentrações excessivas no sangue são possíveis.

Fármacos de segunda-linha

Opióides

O benefício dos opióides é justificado constantemente na literatura, numa variedade de condições centrais e periféricas como neuralgia pós-

herpética, polineuropatia diabética e neuropatia do membro fantasma.^{19,20,37,41} Contrapondo-se ao benefício clínico demonstrado, encontram-se as reacções adversas que muitas vezes resultam na descontinuação da terapêutica. Os eventos adversos mais comuns são a obstipação, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência, cefaleias e boca seca.^{3,23} Perante a possibilidade de dependência e alteração do padrão comportamental, a utilização destes fármacos constitui um receio para a sua prescrição.^{43,44} No entanto a evidência demonstra que perante o uso adequado, estas situações tornam-se invulgares.²⁴ São considerados tratamento de segunda linha devido aos efeitos laterais, comparativamente com antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, podendo ser persistentes ao longo do tratamento. Além disso, a segurança de um tratamento a longo prazo não foi estudado sistematicamente. Dentro deste grupo, os fármacos utilizados são o fentanilo e a morfina, cujo tratamento é reservado para doentes que não respondem convenientemente aos fármacos de primeira linha.

Tramadol

O tramadol apresenta um mecanismo dual de acção farmacológica que consiste na actividade agonista sobre os receptores μ , apesar de que esta afinidade é muito inferior ao efeito exercido pela morfina.^{3,18} Por outro lado, produz o bloqueio da recaptção das aminas sinápticas, efeito similar ao que ocasionam os inibidores da monoaminoxidase. Inibe a recaptção de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, impedindo a transmissão da dor através da medula. Pacientes com diferentes tipos de neuropatias como polineuropatia diabética e neuralgia pós-herpética sentiram diminuída a dor e melhoria na qualidade de vida.^{19,20,37} Comparativamente aos fármacos opióides, o risco de abuso de tramadol também se encontra presente. Os efeitos adversos são comuns aos opióides. A administração de tramadol pode precipitar crises convulsivas em pacientes com antecedentes de convulsões e a sua associação a fármacos serotoninérgicos como duloxetina, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, entre outros pode aumentar o risco de síndrome de serotonina.

Fármacos de terceira linha

Antidepressivos

A utilização de inibidores selectivos da recaptção de serotonina no tratamento da dor

neuropática sugerem todavia fraca evidência. Uma revisão Cochrane divulgou apenas evidências limitadas.^{46,47} O citalopram e paroxetina apresentam efeitos positivos na polineuropatia diabética, enquanto que a fluoxetina não apresentou qualquer benefício.^{19,37,45} O bupropiom inibe a recaptção de dopamina e noradrenalina, com benefício em algumas condições neuropáticas.⁴⁵ Os efeitos adversos dos inibidores selectivos da recaptção de serotonina são náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, agitação e tremores, com especial atenção em pacientes com risco de convulsões, suicídio e glaucoma. O bupropiom apresenta reacções adversas como insónia, anorexia, agitação, cefaleias e zumbidos. Ensaio clínico demonstram que citalopram, paroxetina e bupropiom podem constituir uma linha terapêutica quando os antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina não são efectivos.

Anticonvulsivantes

A acção dos anticonvulsivantes reside na estabilização da membrana neuronal ao diminuir as descargas ectópicas nos nervos lesionados, mediante mecanismos variados, segundo o tipo de fármaco. Em linhas gerais, os antiépiléticos facilitam a neurotransmissão inibitória (GABA), diminuem a neurotransmissão excitatória (glutamato) e modulam os canais iónicos existentes na membrana neuronal (bloqueio de canais de sódio e cálcio e activação de canais de potássio).^{39,40} A lamotrigina actua sobre os canais de sódio voltagem dependentes, estabilizando a membrana neuronal. O ácido valpróico obteve resultados positivos para neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética em três estudos, no entanto, outros estudos controlados randomizados resultaram negativos. Três ensaios clínicos controlados randomizados de placebo – oxcarbazepina em pacientes com polineuropatia diabética foram publicados, dos quais um foi positivo e os outros dois negativos.³⁷ A carbamazepina é o tratamento de primeira linha da nevralgia do trigémio, mas perante outras condições clínicas a sua evidência é reduzida.^{20,37} Estes fármacos constituem opções terapêuticas quando os fármacos de primeira e segunda linha não respondem.

Antagonistas dos receptores NMDA

A eficácia da memantina é comprovadamente limitada ou inexistente.³⁷ Segundo a *European Federation of Neurological Societies*

estes fármacos, assim como as benzodiazepinas (lorazepam) são ineficazes na dor neuropática.⁴⁵

Capsaicina

A capsaicina é um agente tópico agonista selectivo do receptor de potencial transitório tipo vanilóide 1 (TRPV1) presente nas fibras C e em menor extensão nas fibras Aδ. Reduz e previne a acumulação de substância P nos neurónios sensoriais periféricos, bloqueando o impulso doloroso. As reacções adversas comuns são irritação cutânea e sensação de queimadura, pelo que deve utilizar-se com precaução em presença de sensibilidade cutânea. A capsaicina a 0.075% (creme) tem demonstrado benefício em alguns ensaios clínicos randomizados,^{20,45} contudo as reacções de queimadura geradas localmente devido à necessidade de várias aplicações, podem comprometer a sua eficácia. Recentemente, a aplicação única de concentrações de capsaicina a 8% através de emplastos para 30, 60 ou 120 minutos, comparado a aplicações de capsaicina a baixas concentrações (0,04%), revelou benefício de 2 para 12 semanas na neuropatia pós-herpética e neuropatia por HIV, sendo efectivo emplastos analgésico para 60 minutos na neuropatia pós-herpética e de 30 minutos na neuropatia por HIV.⁴²

Agonista específico do receptor GABA_B

O baclofeno é um relaxante muscular agonista específico do receptor GABA_B metabotrópico, utilizado na prática clínica para o tratamento da espasticidade da musculatura esquelética.⁴⁸ Os efeitos secundários são sonolência, ataxia, sedação e tonturas. O mecanismo pelo qual proporciona analgesia pensa-se estar relacionado com a inibição da libertação de glutamato nas terminais aferentes primárias (Aδ e C).³ A evidência clínica demonstrada nos diversos estudos aponta para níveis baixos de recomendação.

Resultados

As recomendações para o tratamento da dor neuropática baseiam-se em três linhas terapêuticas. Para melhor utilização dos recursos terapêuticos, a avaliação da condição neuropática incidente é essencial, permitindo uma discriminação particularizada dos fármacos.

Polineuropatia diabética

A polineuropatia diabética foi definida pela IASP, cujos critérios incluem pacientes com tratamento de insulina diária ou hipoglicemiante oral que sofrem de dor crónica à mais de três meses localizado nos pés ou mãos e com evidência de um exame físico que determina uma neuropatia distal simétrica (perda ou diminuição bilateral dos reflexos tendinosos profundos, diminuição da sensibilidade para o tacto, punções, frio ou vibração nos pés ou mãos e pés).³ A primeira linha para o tratamento da polineuropatia diabética é amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia), preabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia).²⁰ Em presença de reacções adversas que impeçam a continuação do tratamento ou doentes que apresentem precauções especiais, a segunda linha terapêutica será venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia), tramadol (50 – 400 mg/dia) ou fármacos opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h). Como terceira linha terapêutica encontra-se a carbamazepina (100 – 1200 mg/dia), lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou emplastos de lidocaína a 5% (3 emplastos/dia) que podem ser utilizados em associação com a primeira linha terapêutica. A combinação de opióides com gabapentina ou nortriptilina é plausível.

Neuralgia pós-herpética

A neuralgia pós-herpética é uma consequência comum do *herpes zoster*, cujos factores que reactivam o vírus latente são desconhecidos, existindo um ponto comum a todas as manifestações desta condição, a imunossupressão.^{3,20} A definição de neuralgia pós-herpética determina a presença de dor superior a três meses após a erupção das vesículas e formação das crostas provocadas pelo vírus. O tratamento incide nos antidepressivos tricíclicos como amitriptilina e nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 – 3600 mg/dia) e/ou lidocaína tópica (emplastos a 5%) como primeira linha terapêutica. Após período de avaliação e a resposta ao tratamento não for positiva, sugere-se opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h) ou capsaicina tópica 0.025%. A terceira linha terapêutica é considerada na ausência de evidência das linhas anteriores optando-se por baclofeno (40 – 80 mg/dia) ou tramadol (50 – 400 mg/dia). Outras opções

terapêuticas como memantina e lorazepam não apresentaram qualquer alívio da dor.²⁰

Neuralgia do trigémio

A neuralgia do trigémio é caracterizada por dor intensa e unilateral (como choques eléctricos), resultantes de sequelas traumáticas, processos degenerativos fisiológicos associados à compressão vascular⁷⁷ ou infecções virais, lesões tumorais, esclerose múltipla, aneurismas e comprometimento alveolar após extração dentária.^{3,50} O tratamento de primeira linha é a carbamazepina (100 – 1200 mg/dia) ou oxcarbazepina (300 – 1800 mg/dia). A oxcarbazepina pode ser a opção de eleição por apresentar menor potencial de interacção farmacológica. A presença de alterações hematológicas, casos de insuficiência cardíaca ou hepática, ou reacções adversas insuportáveis, recomenda-se como segunda linha lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou baclofeno (40 – 80 mg/dia). Como terceira linha sugere-se gabapentina (100 – 3600 mg/dia), pregabalina (150 – 600 mg/dia), amitriptilina (25 – 150 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia) ou venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia). Se não existir remissão da dor com os fármacos, pode considerar-se a cirurgia.

Dor central

A dor central produz-se a nível medular e cerebral por trauma, esclerose múltipla, lesão vascular (enfarte, hemorragias ou mal formações arteriovenosas), infecção (HIV, tuberculose espinal) e tumores.^{37,52} Pode produzir-se degeneração da medula espinal por défice de vitamina B₁₂, disrafismo e siringomielia. O tratamento de primeira linha recomendado é amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). Como segunda e terceira linha terapêutica sugere-se lamotrigina (25 – 400 mg/dia), tramadol (50 – 400 mg/dia) ou opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h).

Neuropatia por HIV

Está associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. A sua origem pode ser directamente correlacionada com a infecção dos neurónios do gânglio da raiz dorsal e/ou infiltração local dos macrófagos activos que segregam citocinas

neurotóxicas e outros metabolitos.^{3,20,37} A própria terapia anti-retroviral pode originar neuropatia tóxica anti-retroviral. As recomendações para a primeira linha de tratamento são amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 – 3600 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia) ou venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia). Como segunda linha terapêutica apresenta-se o tramadol (50 – 400 mg/dia) ou tramadol em associação com paracetamol (37,5+325 – 112,5+975 mg/dia). Opióides fortes como a morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h), lamotrigina (25 – 400 mg/dia) ou capsaicina tópica, são as opções de terceira linha. A associação a agentes tópicos como capsaicina e lidocaína pode incrementar os resultados positivos do tratamento. Estudos controlados randomizados recentes encontraram eficácia em pacientes que fumaram cânabis (1 – 8% tetrahydrocannabinol por 5 dias) no controlo da intensidade da dor.²⁰

Neuropatia do membro fantasma

A neuropatia do membro fantasma é um condição comum pós-amputação traumática. Pensa-se que a dor possa ser causada por mecanismos periféricos como a sensibilização do corno dorsal pelas descargas ectópicas e aumento da sensibilidade do neuroma e por mecanismos centrais devidos à reorganização das fibras nervosas no córtex cerebral, ocorrendo um remapeamento cortical.⁵³ Recomenda-se como tratamento de primeira linha opióides fortes como morfina (15 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h) ou tramadol (50 – 400 mg/dia). Em doentes com risco de convulsão, abuso ou suicídio ou reacções adversas intoleráveis, sugere-se como segunda linha amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). A memantina (10 – 20 mg/dia) ou carbamazepina (100 – 1200 mg/dia) podem ser opções de terceira linha. Para a maioria dos pacientes esta dor pode resolver-se gradualmente ao longo do tempo, contudo, nas situações que permanece, os opióides são a eleição como tratamento pós-amputação (controlo a dor aguda pós-cirúrgica), modificando posteriormente para outra classe de fármacos.

Dor neuropática oncológica

A dor neuropática oncológica pode ser consequência directa do tumor (compressão e/ou

Fármacos	Doses terapêuticas	Tempo	Principais efeitos secundários	Precauções especiais	Custo
Fármacos de primeira-linha					
Antidepressivos Tricíclicos					
Nortriptilina Amitriptilina Imipramina	25 – 150 mg/dia	6 – 8 semanas	Sedação, efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turba, retenção urinária)	Doenças cardíacas, glaucoma, convulsões, risco de suicídio, uso associado a tramadol	€
Inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina					
Duloxetine	30 – 120 mg/dia	4 semanas	Náuseas	Disfunção hepática, insuficiência renal, uso associado ao tramadol	€€
Venlafaxina	37.5 – 225 mg/dia	4 – 6 semanas	Náuseas	Doenças cardíacas, síndrome de abstinência com a descontinuação repentina. Uso associado ao tramadol	€
Anticonvulsivantes					
Gabapentina	100 – 3600 mg/dia	3 – 8 semanas	Sedação, tonturas, edema periférico	Insuficiência renal	€
Pregabalina	150 – 600 mg/dia	4 semanas			€€
Carbamazepina ¹	100 – 1200 mg/dia	4 semanas	Sonolência, náuseas, tonturas, ataxia	Insuficiência hepática, alterações hematológicas	€
Agentes tópicos					
Lidocaina	3 emplastos/dia	3 semanas	Eritema cutâneo, rash cutâneo	Insuficiência renal, disfunção hepática grave	€€€
Fármacos de segunda-linha					
Opióides					
Fentanilo	25 – 100 µg/h	4 semanas		Abuso, dependência, depressão respiratória.	€
Morfina	15 – 200 mg/dia	4 – 6 semanas	Náuseas, vômitos, obstipação, sonolência, tonturas	Abuso, risco de suicídio, síndrome de abstinência	€€
Tramadol	50 – 400 mg/dia	4 semanas		Abuso, aumento do risco de convulsões em pacientes epilépticos. Uso associado a antidepressivos	€€
Fármacos de terceira-linha					
Outros anticonvulsivantes					
Lamotrigina	25 – 400 mg/dia	4 – 6 semanas	Sonolência, tonturas, vertigens, rash cutâneo	Disfunção renal e hepática	€
Oxcarbazepina	300 – 1800 mg/dia	4 semanas	Fadiga, sonolência, tonturas, hiponatremia	Insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hipersensibilidade	€
Outros antidepressivos					
Citalopram	10 – 40 mg/dia	4 semanas	Náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, agitação, tremores	Associação a IMAOs, convulsões, suicídio, glaucoma.	€
Paroxetina		4 semanas			€
Bupropiom	100 – 400 mg/dia	3 semanas	Insónia, anorexia, agitação, cefaleias, zumbidos	Doença convulsiva, doença hepática	€€
Antagonistas dos receptores NMDA					
Memantina	10 – 20 mg/dia	4 – 6 semanas	Tonturas, cefaleias, obstipação, sonolência	Risco em pacientes epilépticos	€€€
Agentes tópicos					
Capsaicina	0.025%	4-6 semanas	Irritação cutânea, queimadura	Sensibilidade cutânea	€
Agonista específico do receptor GABA_B					
Baclofeno	40 – 80 mg/dia	4 semanas	Sonolência, tonturas, ataxia, sedação	Insuficiência renal, epilepsia, doenças nervosas, ulcera péptica	€

¹ Primeira-linha na neuralgia do trigémino

Recomenda-se como primeira linha amitriptilina ou nortriptilina (25 – 100 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia), gabapentina (100 – 3600 mg/dia), duloxetina (30 – 120 mg/dia), venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia) ou carbamazepina (100 – 1200 mg/dia). Como segunda linha terapêutica sugere-se tramadol (50 – 400 mg/dia), opióides fortes e/ou lidocaína tópica. Em ausência de remissão da dor, a terceira linha de tratamento consiste em inibidores selectivos da recaptção de serotonina como paroxetina e citalopram (10 – 40 mg/dia), bupropiom (100 – 400 mg/dia), lamotrigina (25 – 400 mg/dia), topiramato (100 – 200 mg/dia), memantina (10 – 20 mg/dia) e/ou capsaicina tópica. o tratamento da dor neuropática oncológica ajusta-se às linhas convencionais do tratamento da dor neuropática.

Radiculopatias

A radiculopatia é produzida como consequência da compressão das raízes nervosas do plexo cérvico-braquial, torácico ou lombossacral.³ As causas associadas são alterações dos discos intervertebrais e degenerações anatómicas (discos, articulações vertebrais), que originam um processo inflamatório nas estruturas nervosas. Recomenda-se como primeira linha antidepressivos tricíclicos como amitriptilina ou nortriptilina (25 – 150 mg/dia), pregabalina (300 – 600 mg/dia) ou gabapentina (100 – 3600 mg/dia). A titulação deve ser realizada gradualmente e em ausência de remissão da dor, sugere-se duloxetina (30 – 120 mg/dia), venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia) ou opióides como morfina (15 – 200 mg/dia) e fentanilo (25 – 100 µg/h). Outras opções terapêuticas como infiltrações epidurais de esteroides podem ser benéficas para alívio da dor aguda. Considerar a cirurgia se o tratamento farmacológico for ineficaz.

Conclusões

As recomendações sugeridas assentam na relação eficácia/segurança dos fármacos, consoante a condição clínica apresentada, nas comorbilidades associadas ao processo patológico e nos custos. É de extrema importância estabelecer um diagnóstico confirmativo da lesão nervosa,⁴⁹ para direccionar objectivamente o tratamento farmacológico.^{2,3,6} Uma vez seleccionada a linha terapêutica, torna-se essencial uma avaliação continua do tratamento, de forma a proceder a intervenções terapêuticas (ajuste de doses, associação de fármacos, suspensão do

tratamento), se necessário. O tratamento da dor neuropática é dependente da condição clínica apresentada.⁷ No entanto, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, os ligandos $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio e a lidocaína sugerem eficácia demonstrada em praticamente todas as condições de dor neuropática, pelo que se tornam recomendações de primeira linha. A titulação destes fármacos deve ser feita de forma gradual, iniciando-se a doses baixas, reduzindo a probabilidade de eventos indesejáveis. Quando existe intolerância dos efeitos adversos ou precauções especiais que impeçam a utilização desta linha terapêutica, recomenda-se a utilização de opióides como morfina e fentanilo ou tramadol. A associação de opióides com fármacos de primeira linha é uma opção terapêutica com evidência comprovada, permitindo um melhor controlo da dor, caso esta não responda as fármacos administrados de forma isolada. A utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos e gabapentina, apresenta resultados consistentes. A associação de agentes tópicos como a lidocaína também constitui uma mais valia no controlo da dor neuropática periférica. A carbamazepina e oxcarbazepina são tratamentos de primeira linha exclusivos da nevralgia do trigémio. As várias linhas terapêuticas recomendadas aliviam a dor, contudo poderá ser só um alívio parcial. A implementação de tratamentos não farmacológicos (bloqueio nervoso, radiofrequência, estimulação eléctrica, fisioterapia, acupuntura)^{25,26,27,28,29,30,31} associados às linhas terapêuticas sugeridas podem beneficiar o doente, aliviando a dor mais eficazmente.³² Quando todas as possibilidades de tratamento falham, recorrer à neurocirurgia⁵⁴ é algo plausível em casos particulares, devidamente seleccionados.

Referências

1. Misha-Miroslav Backonja. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97:785–90
2. Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jamison R, McGrath P, Rajagopal M, Smith M, Sommer C, Wittink H. Diagnosis and classification of neuropathic pain. Seattle:IASP.2010. Vol18
3. Gálvez Mateos R. Manual práctico del dolor neuropático. El Servier. 2010.

4. Qudsia Anjum. Neuropathic pain. Rawal medical jornal.2004; 29(1):26-29.
5. Haanpää M, Hietaharju A. Central neuropathic pain. Guide to pain management in low-resource settings.Seattle:IASP.2010:25.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR; Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. Arch Neurol.2003;60:1524-34
7. Finnerup NB and Jensen TS. Mechanisms of Disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. Nature Pub. 2006; vol.2,no.2.
8. Estudo Pfizer, realidade portuguesa do conhecimento da DN
9. Direcção-Geral da Saúde e Associação Portuguesa Para o Estudo da Dor, 2001, Plano Nacional de Luta Contra a Dor. Direcção-Geral da Saúde, Lisboa
10. Robert H., Dworkin PhD, et.al.Advances in neuropathic pain. Arch Neurol. 2003;60:1524-1534.
11. Clifford J Woolf, Richard J Mannion. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms , and management. Lancet 1999; 353: 1959-64
12. Plan Nacional para la Enseñanza y Formación en Técnicas y Tratamiento del Dolor
13. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. Phys Med Rehabil Clin N Am 2001;12:447-59.
14. Bill McCarberg, MD; Richard Billington. Consequences of Neuropathic Pain:Quality-of-life Issues and Associated Costs. AJMC.2006; Vol.12.
15. The Pain Proposal: a dor crónica em Portugal. 2010
16. McDermott AM, Telle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from cross-section survey. Eur J Pain. 2006;10:127-35. At <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090380105000236>
17. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia and less commonly studied neuropathic pain conditions. Pain Practice.2008;8:45-56.
18. Neuropathic pain:the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NHS.2010.
19. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from Canadian pain society. Pain Res Manage.2007;Vol.12.
20. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurol.2010.
21. Ryder S, Stannard C.Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. BJA.2005;Vol.5.
22. Aaron Vinik. Use of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy.
23. Wells J. Opioides en el manejo del dolor neuropático. R. Iberoamericana del dolor.2007.nº3.
24. Abram SE, Schlicht CR: Chronic pain management, Clinical Anesthesia. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia: Lippincott, 2001, pp 1435-1462
25. McClain B. C. Newer modalities for pain management. SPA Annual Meeting, 2006.
26. Rea W, Kapur S, Mutagi H. Radiofrequency therapies in chronic pain. Oxford journal. 2010;11(2):35-38.
27. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. American Cancer Society Web site. Accessed at <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/ManualHealingandPhysicalTouch/transcutaneous-electrical-nerve-stimulation> on April 14,2011.
28. Ellis L. Learn About Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). Intellihealth Web site. Accessed at <http://www.intelihealth.com/IH/ih/IH/WSIHW000/29721/24113/344379.html?d=dmContent> on March 23,2009.
29. Braun J, Braun L. Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Refractory Painful Polyneuropathy Induced by Chemotherapy. Rev. Bras. Anestesiologia.2007; 57: 5: 533-538.
30. A. Jiménez-Ramos, J.R. Hernández-Santos, S. Tenopala Villegas, G. Cardona Hurtado, I.M. Narváez Sarmiento, Y. Olvera Sánchez, J.C. Torres Huerta. Spinal cord stimulation in patients with chronic pain:

- disability and quality of life evaluation. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2010;17(3):147-152.
31. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician.*2002;5:156-66.
32. J Insausti-Valdivia.T técnicas intervencionistas en el dolor reumático. Radiofrecuencia: técnicas y evidencias. I Simposium del dolor en reumatología. 2006; 2 Supl 1: S28-33.
33. Sindou M, Mertens P, Garcia-Larrea L. Surgical Procedures for Neuropathic Pain. *Neurosurgery Quarterly.*2001;11(1):45-65.
34. Robert H. Dworkin, Alec B. O'Connor, Joseph Audette, Ralf Baron, Geoffrey K. Gourlay, Maija L. Haanpaa, Joel L. Kent, Elliot J. Krane, Alyssa A. LeBel, Robert M. Levy, Sean C. Mackey, John Mayer, Christine Miaskowski, Srinivasa N. Raja, Andrew S. C. Rice, Kenneth E. Schmader, Brett Stacey, Steven Stanos, Rolf-Detlef Treede, Dennis C. Turk, Gary A. Walco, Christopher D. Wells. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.*2010;85(3)(suppl):S3-S14.
35. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-72.
36. McDonald A, Portenoy R. How to Use Antidepressants and Anticonvulsants as Adjuvant Analgesics in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain. *J Support Oncol.*2006;4:043-052.
37. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T, Kalso E, Loeser J, Miaskowski C, Nurmikko T, Portenoy R, Rice A, Stacy B, Treede RD, Turk D, Wallace M. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *IASP.* 2007;132:237-251.
38. Misha-Miroslav Backonja. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2002;59:S14-S17.
39. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59:S14-S17.
40. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59: S14-17
41. Oxley J, Tighe E, Daniel T, McHugh M, Willmot N. Guideline for treating patients with neuropathic pain. *NHS.*2009.
42. Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jamison R, McGrath P, Rajagopal M, Smith M, Sommer C, Wittink H. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. :IASP.2010. Vol18.
43. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Europ J Pain.* 2006; 10: 667-676
44. Castro J, Benavides C. Opióides en dolor neuropático. *ACED.*2009;Vol. 97-110.
45. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen T, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Europ J Pain.* 2006;13:1153-1169.
46. Neuropathic Pain Guide. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010.
47. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005454
48. M. Franek, S. Vaculin, R. Rokyta. GABAB Receptor Agonist Baclofen Has Non-Specific Antinociceptive Effect in the Model of Peripheral Neuropathy in the Rat. *Physiol. Res.*2004; 53: 351-355.
49. Neurogenic Pain: Diagnosis and Treatment. *IASP.* 1994:vol II, ed.3.
50. Trigeminal Neuralgia and Persistent Idiopathic Facial Pain. *IASP.*2011
51. Frizzo H; Hasse P; Veronese R. Trigeminal neuralgia: an analytic review of the literature. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.* 2004:vol.4:212 – 217.
52. Haanpää M, Hietaharju A. Central Neuropathic Pain. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. *IASP.* 2010.
53. Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limb. *Brain.* 1998;121:1603-1630.